



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**

Presidente: CLAUDIO VICINI

ATTUALITÀ E LIMITI DEL TNM NEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO

a cura di

VALERIO DAMIANI

torgraf

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: **CLAUDIO VICINI**

ATTUALITÀ E LIMITI DEL TNM NEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO

a cura di
Valerio Damiani

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

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

ATTUALITÀ E LIMITI DEL TNM NEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO

a cura di

Valerio Damiani

U.O.C. Otorinolaringoiatria

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma



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

Realizzazione editoriale e stampa:

TorGraf

S.P. 362 km. 15.300

73013 Galatina (Le)

Telefono 0836.561417

Fax 0836.569901

e-mail: stampa@torgraf.it

PREFAZIONE

Perché un quaderno di aggiornamento dedicato alle “Attualità e limiti del TNM nel distretto cervico-cefalico”? È veramente necessario continuare a riflettere e scrivere su uno dei più classici strumento diagnostico-terapeutico della nostra disciplina, il TNM?

Questa è la prima domanda che ho formulato, ormai quasi due anni fa al mio collaboratore, il dott. Valerio Damiani, quando mi ha espresso il suo desiderio a porre la sua candidatura per la stesura di questo quaderno di aggiornamento.

In realtà, era quanto mai opportuna, a mio giudizio, alla luce delle più recenti evidenze della letteratura internazionale, un’analisi critica della applicabilità del sistema TNM nei distretti otorinolaringoiatrici, evidenziando le specifiche limitazioni di utilizzo e valutando le ipotesi future d’implementazione e sviluppo del sistema stesso.

E nel leggere queste pagine che emergono dagli sforzi congiunti delle più importanti Scuole Chirurgico-oncologiche della nostra AOOI, non posso non complimentarmi con tutti gli Autori per il bellissimo lavoro svolto e per gli importanti spunti di riflessione che vengono forniti al lettore.

L’idea, poi, del dott. Damiani di chiedere agli Colleghi lo sforzo di una stesura bilingue dei capitoli ci fa respirare quell’anelito d’internazionalità che, purtroppo, molto spesso manca alle nostre società scientifiche italiane e ci consente di onorare adeguatamente la presenza del prof. Patel, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, come Autore dell’ultimo, conclusivo, capitolo del Quaderno di Aggiornamento.

Ancora complimenti e buona lettura.

Angelo Camaioni

AUTORI

Aggazzotti-Cavazza Elisa

Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Modena e Reggio Emilia
Policlinico di Modena

Ansarin Mohssen

Istituto Europeo di Oncologia

Bellocchi Gianluca

Unità Operativa Complessa ORL
A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Bonali Marco

Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Modena e Reggio Emilia
Policlinico di Modena

Camaioni Angelo

UOC Otorinolaringoiatria – A.O. San Giovanni Addolorata, Roma

Chiesa Fausto

Istituto Europeo di Oncologia

Colombo Stefano

Unità Operativa ORL, Ospedale Civile di Legnano

Crescenzi Domenico

Università degli Studi “G. d’Annunzio” Chieti-Pescara
Dip. di Scienze Mediche Orali e Biotecnologie. Sez. di Otorinolaringoiatria

Cristalli Giovanni

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale,
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Crosetti Erika

UOC ORL – Ospedale Martini, Torino

Cunsolo Elio

Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Modena e Reggio Emilia
Policlinico di Modena

Damiani Valerio

UOC Otorinolaringoiatria – A. O. San Giovanni Addolorata, Roma

Danesi Giovanni

Reparto di Otorinolaringoiatria e Microchirurgia della Base Cranica
A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo

De Benedetto Luigi

Istituto Europeo di Oncologia

Grammatica Alberto

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Mincione Antonio

Unità Operativa ORL, Ospedale Civile di Legnano

Montero Pablo H.

Head and Neck Surgery Service, Department of Surgery, Memorial
Sloan-Kettering Cancer Center, New York

Pareschi Roberto

Unità Operativa ORL, Ospedale Civile di Legnano

Patel Snehal G.

Head and Neck Surgery Service, Department of Surgery
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

Piemonte Marco

SOC ORL, A.O. Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

Piro Francesca Romana

UOC Anatomia Patologica – A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

Presutti Livio

Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Modena e Reggio Emilia
Policlinico di Modena

Radici Marco

UOC di Otorinolaringoiatria,
Ospedale Generale “S. Giovanni Calibita” - Fatebenefratelli
Isola Tiberina – Roma.

Rocco Alberto

Unità Operativa Complessa ORL, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Satta Maddalena

Reparto di Otorinolaringoiatria e Microchirurgia della Base Cranica
A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo

Simone Matteo

UOC Otorinolaringoiatria – A.O. San Giovanni Addolorata, Roma

Spriano Giuseppe

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Succo Giovanni

UOC ORL – Ospedale S. Luigi Gonzaga Hospital
Università di Torino

Viti Claudio

UOC Otorinolaringoiatria – A.O. San Giovanni Addolorata, Roma

INDICE

Prefazione	<i>pag.</i> 3
Autori	» 5
TNM dei tumori maligni dei seni paranasali (e della base cranica): attualità e prospettive	
L. Presutti, E. Cunsolo, E. Aggazzotti-Cavazza, M. Bonali	» 11
TNM of malignant tumors of the paranasal sinuses (and of the cranial base)	
L. Presutti, E. Cunsolo, E. Aggazzotti-Cavazza, M. Bonali	» 31
Limiti del TNM nel rinofaringe	
R. Pareschi, S. Colombo, A. Mincione	» 51
TNM limits in rhinopharynx	
R. Pareschi, S. Colombo, A. Mincione	» 57
Classificazione TNM del cavo orale: controversie e prospettive	
M. Radici, D. Crescenzi.	» 63
TNM classification of the oral cavity: controversies and perspectives	
M. Radici, D. Crescenzi.	» 85
Attualità e limiti nel TNM dell'orofaringe	
G. Bellocchi, A. Rocco	» 105
Validity and limits of oropharynx TNM	
G. Bellocchi, A. Rocco	» 137
Limiti della classificazione TNM dei tumori dell'ipofaringe	
F. Chiesa, L. De Benedetto, M. Ansarin.	» 169

Limitations of TNM classification of Hypopharynx tumours	
F. Chiesa, L. De Benedetto, M. Ansarin.	» 175
Limiti del TNM nella Laringe	
A. Camaioni, M. Simone, C. Viti, V. Damiani	» 181
TNM limits in larynx	
A. Camaioni, M. Simone, C. Viti, V. Damiani	» 189
Limite del TNM nella tiroide	
M. Piemonte	» 197
Limits of TNM system in thyroid	
M. Piemonte	» 211
Limiti del TNM nelle ghiandole salivari	
G. Spriano, G. Cristalli, A. Grammatica.	» 225
Limits of TNM system in salivary glands	
G. Spriano, G. Cristalli, A. Grammatica.	» 239
Il TNM nel distretto cervicocefalico: problematiche sull'N	
G. Succo, E. Crosetti	» 253
TNM staging of head and neck cancer: N category issues	
G. Succo, E. Crosetti	» 261
Limiti del TNM nell'orecchio ed osso temporale	
G. Danesi, M. Satta	» 269
Limits of TNM classification in the ear and temporal bone	
G. Danesi, M. Satta	» 277
I limiti del TNM nel distretto cervico-cefalico: il punto di vista del patologo	
F.R. Piro	» 285
TNM limits in head and neck: the pathologist point of view	
F.R. Piro	» 291
Staging of head and neck cancer: TNM and beyond	
S.G. Patel, P.H. Montero	» 297

**TNM DEI TUMORI MALIGNI DEI SENI PARANASALI
(E DELLA BASE CRANICA): ATTUALITÀ E PROSPETTIVE**

L. Presutti, E. Cunsolo, E. Aggazzotti-Cavazza, M. Bonali

Introduzione

Il sistema TNM, ad oltre mezzo secolo dalla sua ideazione¹, mantiene l'originale valore di classificatore sintetico ("shorthand notation") della "massa tumorale" delle neoplasie maligne dei vari distretti anatomici dell'organismo. I criteri di stadiazione TNM conoscono un incessante processo di affinamento ed ampliamento, volto alla più precisa definizione dello stato di malattia, con la duplice finalità di ottimizzare la scelta della strategia terapeutica e di rendere quanto più omogenea la stratificazione prognostica. L'insieme di tali esigenze porta, inevitabilmente, a considerare altri fattori, oltre a quelli della brutta definizione della massa neoplastica e della sua localizzazione in sedi e sottosedi anatomiche. Per questi motivi, già l'attuale VII edizione del TNM² va oltre il concetto "puro" di TNM e ciò è particolarmente vero, rimanendo nell'ambito del distretto testa-collo, per i tumori della tiroide. Analoghe esigenze si avvertono nella classificazione TNM dei seni paranasali, con importanti affinamenti acquisiti già nella VII edizione. Non vi è dubbio, però, che proprio questo distretto anatomico richieda una particolare riflessione ed un'inevitabile maggior articolazione per fornire una fotografia, pur sempre sintetica, ma, di necessità, plurifattoriale, per una corretta definizione dello stato di malattia per ogni singola neoplasia e per ogni singolo paziente. Distingueremo la trattazione in due momenti: da una parte si esporranno i criteri per un uso ottimizzato dell'attuale VII edizione del TNM e degli specifici sistemi di stadiazione per particolari istotipi neoplastici, dall'altra se ne prenderanno in considerazione i limiti e le rispettive prospettive future.

TNM delle neoplasie dei seni paranasali: uso ottimizzato della VII edizione

Per la definizione del TNM clinico pre-trattamento (cTNM) è di fondamentale importanza l'identificazione della sede del T. Questa è catalogata secondo sedi e sottosedi, codificate nella "WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, del 2000³. Nel distretto nasosinusale si identificano tre sedi anatomiche: Cavità nasale (C30.0), Seno

Sedi	Sottosedi
Cavità Nasale (C30.0)	Setto
	Pavimento
	Parete Laterale
	Vestibolo
Seno Mascellare (C31.0)	Destro/Sinistro
Seno Etmoidale (C31.1)	Destro
	Sinistro

Tab. I

mascellare (C31.0) e Seno Etmoidale (C31.1). Le sottosedi sono così distribuite:

Cavità nasale: setto, pavimento, parete laterale, vestibolo; Seno mascellare: destro o sinistro; Seno etmoidale: destro, sinistro (Tabella I).

Già in questo fondamentale preliminare si possono scorgere i limiti dell'attuale TNM riguardo alla definizione topografica di T. Considerando la complessità anatomica del complesso naso-sinusale, contrasta l'eccessivo schematismo delle sedi e delle sottosedi. Questo concetto verrà ampliato nella seconda parte del capitolo.

Una volta stabilita la sede e la sottosedede del T occorrerà identificare l'istotipo neoplastico che possa essere considerato nell'attuale sistema TNM. E qui occorre fare una precisazione di valore assoluto, che rappresenta peraltro il limite principale del sistema classificativo stesso: Il TNM VII si applica esclusivamente ai **CARCINOMI NASO-SINUSALI**, ed è, pertanto, utilizzabile solo dopo la conferma istologica dell'origine epiteliale della neoplasia. Questo, in pratica, porta a due conseguenze:

1. in atto, non si dispone di una classificazione TNM per le neoplasie naso-sinusale di natura non epiteliale, per alcune delle quali esistono sistemi classificativi dedicati, che esamineremo brevemente in seguito. L'unica eccezione è rappresentata dal Melanoma Mucosale, per il quale il TNM VII prevede un sistema classificativo dedicato per le forme mucosali delle vie aereo-digestive superiori, pur se non specifico per il distretto naso-sinusale.
2. Nell'ambito delle neoplasie maligne di origine epiteliali (carcinomi) non viene operata una ulteriore distinzione dello specifico istotipo (epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma salivary-type).

Prenderemo, pertanto, in considerazione dapprima la classificazione TNM per i carcinomi naso-sinusali, ed, in seguito, quella per i melanomi mucosali.

TNM-VII: Classificazione di TNM nei Carcinomi naso-sinusalì

Questa, come detto, è applicabile ai carcinomi, nell'ambito dei quali non opera una distinzione tra varianti istologiche.

Il TNM-VII suddivide i T del seno mascellare da quelli delle cavità nasali e dell'etmoide.

T-TUMORE PRIMARIO

TX: il Tumore Primario non può essere documentato

T0: Non evidenza di tumore primario

Tis: carcinoma in situ

SENO MASCELLARE

T1: Tumore limitato alla mucosa antrale, senza erosione o distruzione dell'osso

T2: Tumore che determina erosione o distruzione ossea, eccezion fatta per la parete antrale posteriore e le lamine pterigoidee, ma comprendendo l'estensione nel palato duro o nel meato nasale medio.

T3: Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: osso della parete posteriore del seno mascellare, sottocute, pavimento o parete mediale dell'orbita, fossa pterigoidea, seni etmoidali.

T4a: Tumore che invade il contenuto anteriore dell'orbita, la cute della guancia, le lamine pterigoidee, la fossa infratemporale, la lamina cribiforme, i seni sfenoidali o frontali.

T4b: Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: apice dell'orbita, dura madre, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici, ad eccezione della branca mascellare del nervo trigemino (V2), nasofaringe o clivus.

CAVITÀ NASALE E SENO ETMOIDALE

T1: Tumore limitato ad una delle sottosedì, con o senza infiltrazione ossea.

T2: Tumore che invade due sottosedì in un'unica regione o che si estende ad una regione adiacente nell'ambito del complesso naso-etmoidale, con o senza infiltrazione ossea.

T3: Tumore esteso alla parete mediale o al pavimento dell'orbita, al seno mascellare, al palato o alla lamina cribiforme.

T4a: Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: contenuto anteriore dell'orbita, cute del naso o della guancia, estensione minima alla fossa cranica anteriore, lamine pterigoidee, seni sfenoidali o frontali.

T4b: Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: apice dell'orbita, dura madre, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici, ad eccezione della branca mascellare del nervo trigemino (V2), nasofaringe o clivus.

LINFONODI REGIONALI (N)

NX: I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0: Assenza di metastasi ai linfonodi regionali

N1: Metastasi in un solo linfonodo regionale omolaterale, con dimensione massima di 3 cm

N2: Metastasi ai linfonodi regionali, delle dimensioni comprese tra 3 e 6 cm, così distinte:

N2a: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale, con dimensioni massime di più di 3 cm, ma non superiori a 6 cm

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

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

N3: Metastasi in un linfonodo delle dimensioni superiori a 6 cm, nel suo diametro maggiore.

METASTASI A DISTANZA (M)

MX: la presenza di metastasi non può essere accertata

M0: non metastasi a distanza

M1: metastasi a distanza

Dai dati del TNM clinico si ricava la Suddivisione in Stadi dei Carcinomi del naso e dei seni paranasali (Tab. II)

TNM VII e Melanoma mucosale del tratto aerodigestivo superiore

Nella VII edizione del TNM si registra l'introduzione di criteri clinici e la suddivisione in Stadi per i melanomi mucosali del tratto aerodigestivo superiore, che comprendono, pertanto, anche quelli del distretto nasosinusale. Anche in questo caso l'esame istologico è preliminare alla classificazione clinica TNM, che va completata precisando la sede anatomica d'insorgenza del tumore. Per tale motivo l'N adottato sarà quello relativo a tale sede anatomica d'origine. La definizione di T esprime il comportamento biologicamente aggressivo del melanoma mucosale delle VADS, non prendendo in considerazione il T1 ed il T2, ma esordendo direttamente con T3, già per la malattia mucosale.

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadio IV A	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Stadio IV B	T4b	ogni N	M0
	ogni T	N3	M0
Stadio IV C	ogni T	ogni N	M0

Tab. II

TNM Clinico dei Melanomi mucosali delle VADS

T-TUMORE PRIMARIO

T3: Tumore limitato all'epitelio e/o alla sottomucosa (malattia mucosale)

T4a: Tumore che invade i tessuti molli profondi, la cartilagine, l'osso o la cute sovrastante

T4b: Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: cervello, dura, base cranica, ultimi nervi cranici (IX, X, XI, XII), spazio masticatorio, carotide, spazio prevertebrale, strutture mediastiniche.

N-LINFONODI REGIONALI

NX: I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0: Assenza di metastasi ai linfonodi regionali

N1: Metastasi ai linfonodi regionali

M-METASTASI A DISTANZA

M0: non metastasi a distanza

M1: metastasi a distanza

Stadio III	T3	N0	M0
Stadio IV A	T4a	N0	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stadio IV B	T4b	ogni N	M0
Stadio IV C	ogni T	ogni N	M1

Tab. III

La suddivisione in stadi del melanoma mucosale delle VADS, sempre per ribadire l'aggressività della malattia, non contempla lo stadio I e II, con la patologia che già all'esordio configura uno stadio III (Tab. III).

Il pTNM dei carcinomi del naso e dei seni paranasali

Per ottenere il miglior contenuto informativo dell'attuale sistema TNM occorre una completa annotazione di tutto quell'insieme di dati ottenibili da un accurato studio anatomico-patologico, seguendo i criteri e le modalità descritte nel TNM VII.

pT dei carcinomi del naso e dei seni paranasali: come più volte ribadito il TNM si applica per i tumori maligni derivati dalle cellule epiteliali della mucosa naso-sinusale, con l'attuale sistema che non fa distinzione tra i diversi istotipi di carcinoma. In assenza di una suddivisione per istotipo andrà, però, sempre precisato il **Grading Istopatologico**, secondo le classiche categorie G del pTNM:

- GX: Il grado di differenziazione non può essere definito
- G1: ben differenziato
- G2: moderatamente differenziato
- G3: poco differenziato
- G4: indifferenziato

Va ricordato, per inciso, come il TNM-VII preveda sistemi speciali di grading istopatologico per i tumori della mammella, del corpo dell'utero, della prostata e del fegato, ma non per quelli della mucosa naso-sinusale. Nella definizione del pT dei carcinomi naso-sinusalì vanno annotate quei "Descrittori Opzionali", suggeriti dal TNM VII, che riguardano: l'invasione linfatica, venosa e perineurale.

L-INVASIONE LINFATICA

LX: L'invasione linfatica non può essere definita

L0: Assenza d'invasione linfatica

L1: Invasione linfatica

V-INVASIONE VENOSA

VX: L'invasione venosa non può essere definita

VO: Assenza d'invasione venosa

V1: Invasione venosa microscopica

V2: Invasione venosa macroscopica

PN- INVASIONE PERINEURALE

PnX: L'invasione perineurale non può essere definita

Pn0: Assenza d'invasione perineurale

Pn1: Invasione perineurale

Quest'ultimo descrittore opzionale è stato introdotto con il TNM-VII.

Altrettanta diligenza è necessaria nella compilazione dei "Descrittori Addizionali": questi riguardano il **simbolo m** (il suffisso m tra parentesi indica la presenza di tumori multipli nel singolo sito); il **simbolo y** (in caso di trattamento multimodale), il **simbolo r** (tumore ricorrente, dopo un intervallo libero da patologia) ed, infine, il **simbolo a**, quando la classificazione è definita in corso di esame autoptico.

Nella definizione pTNM dei tumori maligni naso-sinusale un ruolo particolarmente importante è riservato alla rigorosa compilazione della classificazione del **residuo tumorale (R)**, secondo i principi propri del TNM VII: Rx, R0, R1, R2.

Queste considerazioni ci ribadiscono la necessità di un uso accurato e completo di tutte le informazioni esprimibili sinteticamente secondo i criteri del TNM. Quando ciò avviene si ottimizza lo spirito del TNM, che nasce e vuole rimanere una "shorthand notation" del tumore, con contenuto informativo ottimizzato.

A titolo di esempio viene proposta una esatta notifica di un ipotetico carcinoma dei seni-paranasali trattato chirurgicamente su T e su N omolaterale con pTNM dopo il primo trattamento: pT1 L0 V0 Pn0 R0 pN0 (I-IV sin) pM0 G2 stage I. In caso di ipotetica recidiva su N contro-laterale, con 2 linfonodi positivi: pT1 L0 V0 Pn0 R0 rpN2 (2/38) ECS+ pM0 IVa.

Tipo	Prevalenza (varie approssimazioni da autore ad autore)	Differenziazione	Sopravvivenza cumulativa a 3 anni #
Papillare	18%	Ben differenziato	82%
Colico	40%	Moderatamente dif- ferenziato	54%
Solido	20%	Scarsamente dif- ferenziato	36%
Mucinoso	14%	mucinoso	48%
Misto	8%	Differenziazione mista	71%

Tab. IV: Classificazione di Barnes dell'adenocarcinoma (derivata da Kleinsasser e Schroeder¹⁸³)

pTNM dei carcinomi naso-sinusali squamo-cellulari

La raccolta e la codifica dei dati anatomico-patologici seguono le regole comuni a questo istotipo neoplastico.

pTNM dei carcinomi naso-sinusali non squamo-cellulari e sistemi classificativi complementari

Secondo la classificazione WHO dei tumori della testa e del collo⁴ i tumori epiteliali maligni non squamocellulari dei seni paranasali comprendono: gli adenocarcinomi ed i tumori "Salivary gland Type". Queste neoplasie, in quanto carcinomi, sono classificabili con il sistema TNM-VII attualmente in uso, ma andrebbe specificato l'istotipo ed il grado di differenziazione, secondo criteri ampiamente condivisi nella letteratura internazionale.

Adenocarcinomi naso-sinusali: rappresentano l'istotipo neoplastico maligno più frequente in quelle aree geografiche dove è comune l'inhalazione di polveri di legno. Sono neoplasie epiteliali maligne, di origine ghiandolare, che si suddividono in due gruppi: Adenocarcinoma di tipo Intestinale (ITAC: Intestinal Type Adeno Carcinoma) ed Adenocarcinoma di tipo Non Intestinale. Per l'**ITAC** la classificazione istologica più utilizzata è quella di Barnes⁵, che suddivide l'ITAC per tipologia cellulare e percentuale d'incidenza: Papillare (18%), Colonica (40%), Solida (20%), mucinosa (14%) e Mista (8%), e grado di differenziazione cellulare. Combinando i criteri classificativi di Barnes con quelli di Kleinsasser and Schroeder⁶, si ottengono i dati della sopravvivenza cumulativa a tre anni (Tab. IV)

L'**adenocarcinoma di tipo non intestinale** viene suddiviso in un variante Low Grade, a decorso clinico relativamente indolente, con una prevalente localizzazione etmoidale, ed una variante High Grade, a decorso aggressivo, a più frequente sede mascellare. La prognosi degli adenocarcinomi non intestinali Low-Grade è ottima, con una sopravvivenza a 5 anni superiore all'85%, mentre per gli High-Grade è scadente, con una sopravvivenza a tre anni attorno al 20%. Per i carcinomi "Salivary Type" attualmente non vi sono sistemi di grading dedicati.

È evidente come, attualmente, in presenza di un adenocarcinoma del tratto naso-sinusale il sistema classificativo TNM debba essere compilato in ogni suo aspetto e corroborato dai dati anatomo-patologici che meglio definiscono lo stato di patologia, con le relative implicazioni prognostiche.

pTNM del Melanoma mucosale naso-sinusale: Per questa neoplasia il TNM-VII ha introdotto un sistema classificativo, che fa riferimento a tutte le forme di melanoma mucosale delle Vie Aero-Digestive Superiori (VADS). I melanomi mucosali dei seni paranasali mostrano una grande varietà morfologica delle cellule neoplastiche e, in circa un terzo dei casi, hanno aspetti di indifferenziazione. Il profilo immunoistochimico è sovrapponibile a quello delle localizzazioni cutanee.

Corretta definizione del pTNM: Protocollo del College of American Pathologists (CAP) per lo studio istologico dei carcinomi e dei melanomi naso-sinusal

Nell'ottica di un utilizzo ottimale dell'attuale TNM risulta di particolare interesse questo protocollo del CAP del 2009⁷, che consente una puntuale ed esaustiva raccolta dei dati istopatologici, per una precisa annotazione del pTNM. Questa risorsa, della quale si raccomanda un uso clinico routinario, è facilmente e gratuitamente reperibile in rete, al seguente indirizzo: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/NasCavParanasSinus_09protocol.pdf

Staging delle neoplasie Maligne non epiteliali del distretto naso-sinusale

Come più volte ribadito, queste neoplasie non sono classificabili con il sistema TNM VII. Per alcune di esse vi sono specifici sistemi classificativi, che qui riporteremo.

Tipo	Estensione
A	Tumore limitato alle cavità nasali
B	Tumore che coinvolge le cavità nasali e i seni paranasali
C	Tumore che si estende dietro le cavità basali e i seni paranasali, includendo il coinvolgimento della lamina cribrosa, base cranica, orbita o cavità intra-cranica
D	Tumore con metastasi ai linfonodi cervicali o a distanza

Tab. V: Neuroblastoma olfattorio: stadiazione sec. Kadish et al. e modificata da Morita et al.

STAGING DEI TUMORI MALIGNI NEURO-ECTODERMICI

I tumori maligni neuro-ectodermici naso-sinusali più frequenti sono il Neuroblastoma olfattorio/estesioneuroblastoma ed il melanoma mucosale, del quale si è già discusso.

Neuroblastoma Olfattorio/Estesioneuroblastoma: la neoplasia origina dalle cellule sferiche basali di riserva del neuro-epitelio olfattorio, cellule che danno origine alle cellule sensoriali ed alle cellule di sostegno, definite “epithelial sustentacular cells”. Va ricordato che il neuro-epitelio olfattorio è l'unica struttura neuronale nella quale i neuroni olfattori vengono continuamente rimpiazzati per tutta la durata della vita, sia come ciclo vitale biologico, sia in seguito ad un danno sensoriale. Sono proprio le cellule sferiche basali che conferiscono al neuroepitelio olfattorio questa peculiarità e che vengono ritenute le cellule d'origine dell'estesioneuroblastoma o, proprio per la sua origine cellulare, neuroblastoma olfattorio. L'estesioneuroblastoma ha un'incidenza bimodale rispetto all'età, con un picco centrato sulla seconda decade di vita, con casi sporadici anche in età pediatrica, ed uno intorno alla sesta decade. Il decorso clinico è molto variabile, con casi a decorso relativamente indolente, ai quali si contrappongono evoluzioni rapidamente aggressive. Per l'estesioneuroblastoma esistono diversi sistemi classificativi dedicati. Il primo proposto è quello di Kadish⁸, successivamente modificato da Morita⁹, che individua 4 stadi evolutivi di estensione neoplastica, contraddistinti dalle lettere A,B,C,D (Tab.V).

Il successivo sistema classificativo di Dulguerov¹⁰, ispirandosi al sistema TNM, propone un proprio sistema TNM, specifico per l'estesioneuroblastoma (Tab.VI).

Un ulteriore sistema di stadiazione dell'estesioneuroblastoma è quello proposto da Hyams¹¹, che si basa su criteri istopatologici. Questa classificazione prevede 4 Gradi, dal grado I, ben differenziato, al Grado IV, indifferenziato. Questa differenziazione si basa su diversi parametri istologici: conservazione dell'architettura lobulare, indice mitotico, polimorfismo nucleare, matrice fibrillare, la presenza di rosette HW (Horner Wright) di

Stadio	Caratteristiche
T1	Tumore che coinvolge la cavità nasale e/o i seni paranasali (escluso il seno sfenoidale) risparmiando le cellette etmoidali più superiori.
T2	Tumore che coinvolge la cavità nasale e/o i seni paranasali (incluso il seno sfenoidale) con estensione o erosione della lamina cribrosa
T3	Tumore che si estende nell'orbita o che protude nella fossa cranica anteriore, senza invasione durale
T4	Tumore che coinvolge il cervello
N0	No metastasi dei linfonodi cervicali
N1	Qualsiasi forma di metastasi linfonodale cervicale
M0	No metastasi
M1	Qualsiasi metastasi a distanza

Tab. VI: Neuroblastoma olfattorio: sistema di stadiazione dopo Dulguerov et al.

FW (Flexner-Wintersteiner) e la presenza o l'assenza di necrosi di tumore. Studi più recenti hanno confermato il valore prognostico del sistema di grading istologico di Hyams^{12,13}.

La recente European Position paper raccomanda l'uso del sistema classificativo clinico di Kadish e Morita e di quello istopatologico di Hyams nella stadiazione dell' estesioneuroblastoma¹⁴.

Limiti dell'attuale TNM VII per i tumori maligni dei seni paranasali

A. SEDI E SOTTOSEDI

La prima limitazione riguarda la suddivisione in sedi, in quanto non vengono considerati il seno frontale ed il seno sfenoidale. Questi, infatti, pur se dal punto di vista dell'anatomia sistematica sono parte integrante dei seni paranasali, nella loro localizzazione anatomica sono situati "oltre" i limiti anatomici delle cavità nasali. Il seno frontale è, infatti, situato al davanti delle fosse nasali, mentre il seno sfenoide è al di dietro delle stesse. Questa realtà anatomica è correlata all'ontogenesi di questi due sistemi sinusali. Essi derivano, infatti, dalla pneumatizzazione post-natale di strutture ossee della base cranica, topograficamente "extra-nasali", quali l'osso frontale ed il corpo dello sfenoide. Il TNM attuale considera, pertanto, solo quei seni che si trovano "accanto" alle cavità nasali (mascellare ed etmoide), mentre non contempla quelli che si trovano oltre (frontale ed etmoide). Questa suddivisione non ha soltanto un valore semantico, ma riflette importanti realtà cliniche, che derivano dalla peculiare storia naturale e dalle conseguenti scelte terapeutiche nei riguardi di neoplasie insorte nei differenti

distretti anatomici sinusali. L'altra considerazione, che deriva da questa prima osservazione, ha un carattere concettuale ancora più ampio e si basa, anch'essa, su dati di fatto embrio-ontogenetici. L'etmoide, il seno frontale ed il seno sfenoide pneumatizzano ossa di derivazione "neuro-cranica", ovvero da quell'addensamento mesenchimale che riveste il tubo neurale primitivo. Questo spiega la prossimità dei seni neurocranici alle strutture encefaliche delle tre fosse craniche e agli elementi vascolari e nervosi che attraversano la base-cranica. Il seno mascellare ha, invece, origine "spancnocranica", derivando dal mesenchima che avvolge l'endoderma primitivo. Da qui i rapporti odontogeni del suo pavimento. La parete posteriore del seno mascellare conduce, però, alla fossa infratemporale e da qui una neoplasia originata da questa sede può determinare un'invasione della base cranica.

Da queste osservazioni deriva la prima conseguenza pratica. Le neoplasie naso-sinusali non sono separabili da quelle della base cranica. Quest'affermazione, di natura squisitamente anatomo-clinica, oggi trova una fondamentale amplificazione nei recenti progressi della chirurgia endoscopica. Gli approcci endoscopici attuali, grazie anche all'evoluzione delle tecniche ricostruttive, consentono, infatti, di superare i limiti anatomici dei seni paranasali e di trattare selezionate patologie neoplastiche che sconfinano nella base cranica. Tale affermazione è vera anche ponendola in maniera inversa: i seni paranasali rappresentano una via d'approccio "naturale" alla patologia primitiva della base cranica e/o in strutture in essa localizzate. L'esempio classico è rappresentato dalla patologia ipofisaria.

L'insieme di tutte queste riflessioni suggerisce la necessità di una vera e propria riscrittura delle sedi e delle sottosedi dei seni paranasali, nonché di alcune categorie di T.

Il sistema attuale di sedi e sottosedi è incompleto e grossolano. Incompleto perché non considera anche i seni frontali e sfenoidali. E' grossolano per la suddivisione nelle sottosedi, che devono essere ridefinite proprio in considerazione delle attuali possibilità della diagnostica per immagini e della chirurgia endoscopica. Vanno, inoltre, corrette alcune imprecisioni, come quella di considerare la "parete laterale" come una sottosede della parete laterale del naso. Questo è, infatti, vero solo per le neoplasie limitate al turbinato inferiore, che è l'unico osso a se stante della parete laterale del naso. In tutti gli altri casi, un tumore limitato della parete laterale del naso è un tumore mascellare e/o etmoidale.

Occorre, infine, una più precisa definizione di alcune categorie di T. A titolo di esempio ci si può riferire alla categoria T4a dei tumori etmoidali, alla voce "estensione minima alla fossa cranica anteriore" ed a quella T4b, alla voce "invasione della dura madre". Le attuali metodiche di dia-

T1	Tumore che coinvolge l'etmoide e le cavità nasali risparmiando le cellule etmoidali più alte.
T2	Tumore con estensione e/o erosione della lamina cribrosa, con o senza erosione della lamina papiracea e senza estensione nell'orbita
T3	Tumore con estensione extra durale alla fossa cranica anteriore e/o nei due terzi anteriori dell'orbita, con o senza erosione della parete anteroinferiore del seno sfenoidale
T4	Tumore con estensione intramurale, o che coinvolge l'apice orbitario, col seno sfenoidale, i processi pterigoidei, la fossa infratemporale o la cute.

Tab. VII: Classificazione INT dei tumori maligni dell'etmoide

gnostica per immagine consentono di superare la natura “qualitativa” di tali affermazioni, fornendo una definizione assolutamente circostanziata che, nella grande maggioranza dei casi, fa prevedere una resecabilità endoscopica dell'eventuale invasione durale, ridimensionando il valore T4b di tale situazione.

È necessario qui ricordare come queste problematiche siano state analizzate da tempo dal Gruppo di Giulio Cantù, dell'Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano, che nel 1999 (14) ha proposto una classificazione dei tumori maligni dell'etmoide, considerando la progressione verso il basi cranio (Tab.VII):

Studi successivi^{15, 16} hanno convalidato la classificazione INT, fino alla recente pubblicazione del 2012 (17), che prende in considerazione una casistica mono-istituzionale di 366 casi.

Anche la Position Paper della Società Europea di Rinologia sul “Trattamento endoscopico delle Neoplasie del naso, dei seni paranasali e della base cranica”¹⁸ testimonia l'attualità e l'importanza di considerazioni qui espresse.

B. ISTOTIPI DELLE NEOPLASIE MALIGNI DEL NASO, DEI SENI PARANASALI

A differenza degli altri distretti mucosali delle VAS, dove vi è un assoluto predominio dei carcinomi di istotipo squamo-cellulare, i tumori maligni dei seni paranasali si caratterizzano non solo per l'elevata percentuale di tumori non epiteliali, ma anche per l'eterogeneità degli istotipi nell'ambito dei carcinomi. Questa variabilità istologica comporta differenti decorsi clinici che, a loro volta, sono pesantemente condizionati dal grado di differenziazione cellulare, nell'ambito dello stesso istotipo, e da variabili “extra” TNM, come l'età del paziente. Una riflessione sui sistemi classificativi dei tumori maligni dei seni paranasali non può, pertanto, prescindere dalla conoscenza delle varianti istologiche degli stessi.

Riporteremo la classificazione WHO, limitandoci a considerare solo i tumori maligni originati dal distretto anatomico naso-sinusale⁴:

NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES

- 1) Malignant epithelial tumours
- 2) Neuroendocrine tumours
- 4) Soft tissue tumours
- 5) Tumours of bone and cartilage
- 6) Haematolymphoid tumours
- 7) Neuroectodermal tumours
- 8) Germ cell tumours
- 9) Secondary tumours

1) MALIGNANT EPITHELIAL TUMOURS

- Lymphoepithelial carcinoma ICD-O 8082/3
- Undifferentiated carcinoma ICD-O 8020/3

SQUAMOUS CELL CARCINOMA

- Keratinizing squamous cell carcinoma ICD-O 8070/3
- Non-keratinizing (cylindrical cell, transitional) carcinoma currently no separate ICD-O
- Verrucous carcinoma ICD-O 8051/3
- Papillary squamous cell carcinoma ICD-O 8052/3
- Basaloid squamous cell carcinoma ICD-O 8083/3
- Spindle cell carcinoma ICD-O 8074/3
- Adenosquamous carcinoma ICD-O 8560/3
- Acantholytic squamous cell carcinoma ICD-O 8075/3

ADENOCARCINOMA

Intestinal-type adenocarcinomas ICD-O 8144/3

(Subclassification according to Barnes 1986)

- Papillary – type
- Colonic – type
- Solid – type
- Mucinous – type
- Mixed

Sinonasal non-intestinal-type adenocarcinomas ICD-O 8140/3

- Low-grade adenocarcinoma
- High-grade adenocarcinoma

Salivary gland-type carcinoma

- Adenoid cystic carcinoma ICD-O 8200/3

- Acinic cell carcinoma ICD-O 8550/3
- Mucoepidermoid carcinoma ICD-O 8430/3
- Epithelial-myoepithelial carcinoma ICD-O 8562/3
- Clear cell carcinoma ICD-O 8310/3

2) NEUROENDOCRINE TUMOURS

- Typical carcinoid ICD-O 8240/3
- Atypical carcinoid ICD-O 8249/3
- Small cell carcinoma, neuroendocrine type ICD-O 8041/3

3) MALIGNANT SOFT TISSUE TUMOURS

- Fibrosarcoma ICD-O 8810/3
- Undifferentiated high grade pleomorphic Sarcoma („MFH“) ICD-O 8830/3
- Leiomyosarcoma ICD-O 8890/3
- Embryonal rhabdomyosarcoma ICD-O 8910/3
- Alveolar rhabdomyosarcoma ICD-O 8920/3
- Angiosarcoma ICD-O 9120/3
- Malignant peripheral nerve sheath tumour ICD-O 9540/3

4) BORDERLINE AND LOW MALIGNANT POTENTIAL TUMOURS OF SOFT TISSUE

- Desmoid-type fibromatosis ICD-O 8821/1
- Inflammatory myofibroblastic tumour ICD-O 8825/1
- Glomangiopericytoma (Sinonasal-type haemangiopericytoma) ICD-O 9150/1
- Extrapleural solitary fibrous tumour ICD-O 8815/1

5) MALIGNANT TUMOURS OF BONE AND CARTILAGE

- Chondrosarcoma ICD-O 9220/3
- Mesenchymal chondrosarcoma ICD-O 9240/3
- Osteosarcoma ICD-O 9180/3
- Chordoma ICD-O 9370/3

6) HAEMATOLYMPHOID TUMOURS

- Extranodal NK/T cell lymphoma ICD-O 9719/3
- Diffuse large B-cell lymphoma ICD-O 9680/3
- Extramedullary plasmacytoma ICD-O 9734/3
- Extramedullary myeloid sarcoma ICD-O 9930/3
- Histiocytic sarcoma ICD-O 9755/3
- Langerhans cell histiocytosis ICD-O 9751/1
- Juvenile xanthogranuloma; no ICD-O Code

- Rosai – Dorfman disease (Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy); no ICD-O

7) NEUROECTODERMAL TUMOURS

- Ewing sarcoma ICD-O 9260/3
- Primitive neuroectodermal tumour (PNET) ICD-O 9364/3
- Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) ICD-O 9522/3
- Grading (Grade 1 – 4) according to Hyams 1988 based on: Architecture, Pleomorphism, Neurofibrillary matrix, Rosettes, Mitosis, Necrosis, Glands, Calcification
- Melanotic neuroectodermal tumour of infancy ICD-O 9363/0
- **Mucosal malignant melanoma ICD-O 8720/3**
- Heterotopic central nervous system tissue(nasal glioma) ICD-O None

8) GERM CELL TUMOURS

- Immature teratoma ICD-O 9080/3
- Teratoma with malignant transformation ICD-O 9084/3
- Sinonasal yolk sac tumour (endodermal sinus tumour) ICD-O 9071/3
- Sinonasal teratocarcinosarcoma ICD-O None
- Mature teratoma ICD-O 9080/0e
- Dermoid cyst ICD-O 9084/0

9) SECONDARY TUMOURS

- (Mainly metastases from primary tumours of Kidney, Lung, Breast, Thyroid, Prostate, Others)

Non vi è dubbio sulla assoluta necessità di contemplare più categorie di TNM che, pur mantenendo l'irrinunciabile principio della "telegraficità" dell'annotazione, traduca al meglio la realtà clinica per le diverse tipologie anatomico patologiche e cliniche dei tumori maligni naso-sinusal.

Come vorremmo il TNM-VIII

La scelta del titolo di questa sezione vuole esprimere lo spirito non di critica fine a se stesso per ciò che già esiste, ma di una serie di riflessioni volte al progressivo superamento di limiti e difetti. Questo recepisce in pieno lo spirito del board internazionale dei redattori del TNM, che hanno realizzato un sito internet (www.uicc.org/tnm) volto proprio a questa fina-

lità, espressa da una precisa domanda: “How to propose changes for the 8th edition”. Già in letteratura compaiono iniziative di questo genere, nello specifico per lo stilare il TNM VIII per i carcinomi del polmone¹⁹. Con questo spirito vedremo di elencare i punti di perfeetibilità dell’attuale TNM-VII, che possono così essere sistematizzati:

1. Sedi Anatomiche e sottosedi
2. TNM che tenga conto dell’eterogeneità isto-patologica dei tumori maligni del sistema naso-sinusale e della base cranica
3. Identificazione ed opportuna codificazione di parametri istopatologici e biomolecolari utili nella pianificazione terapeutica e nella proiezione prognostica.
4. Identificazione e codificazione di parametri “Non TNM”, ma clinici in senso ampio, con le stesse finalità del punto precedente.

Conclusioni

Da quanto sinora esposto emerge un ruolo assolutamente meritorio dell’attuale sistema TNM, purché questo venga utilizzato in conformità del suo spirito e con un’applicazione puntuale di tutti i suoi parametri. L’essenza del TNM è e deve rimare quella di fornire un’etichetta, espressa mediante una precisa codificazione, che deve realizzare un vero e proprio “codice a barre” di ogni singola neoplasia. Questa etichetta deve ottimizzare il rapporto tra contenuto informativo, che deve essere massimo per quei parametri che hanno ricaduta clinica, ed essere tradotto con una simbologia sintetica e condivisa a livello mondiale. La difficoltà è proprio quella di mantenere un sistema agile, senza un eccessivo simbolismo richiesto dall’eterogeneità delle diverse neoplasie e dalla massa di informazioni oggi disponibili, che renderebbe estremamente complessa l’immediatezza d’informazione, che è il valore aggiunto del TNM. Il compito di perfezionamento di questo sistema classificativo rimane perciò arduo e si basa, come per tutti gli aspetti del cosmo oncologico, sulla integrazione sinergica e costruttiva delle competenze multidisciplinari.

Bibliografia

1. Denoix PF. *Nomenclature des cancers*. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944: 69-73; 1945:82-84; 1950:81-84; 1952:743-748
2. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittenkind C. (editors). *TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh edition*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009
3. WHO *International Classification of Diseases for Oncology ICD-O*, 3rd ed. Fritz A, Percy C, Jack A et al. eds. Geneve: WHO; 2000
4. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005.
5. Barnes L. *Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses*. American Journal of Surgical Pathology 1986;10(3):192-202
6. Kleinsasser O, Schroeder HG. *Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases*. Archives of Oto-Rhino-Laryngology 1988;245(1):1-15.
7. Carlson DL, Barnes L et al. *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinomas of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses*. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition Protocol web posting date: October 2009; NasalCavityParanasalSinus 3.0.0.0, 2009 College of American Pathologists (CAP)
8. Kadish S, Goodman M, Wang CC. *Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases*. Cancer 1976;37(3):1571-6.
9. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. *Esthesioneuroblastoma: prognosis and management*. Neurosurgery 1993;32(5):706-15.
10. Dulguerov P, Calcaterra T. *Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990*. Laryngoscope 1992;102(8):843-9.
11. Hyams VJ. Olfactory neuroblastoma. In: Hyams V, Batsakis J, Michaels L, editors. *Tumours of the upper respiratory tract and ear*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1988. p. 240-8.
12. Miyamoto RC, Gleich LL, Biddinger PW, Gluckman JL. *Esthesioneuroblastoma and sinonasal undifferentiated carcinoma: impact of histological grading and clinical staging on survival and prognosis*. Laryngoscope 2000;110(8):1262-5.
13. Koch M, Constantinidis J, Dimmler A, Strauss C, Iro H. [Longterm experiences in the therapy of esthesioneuroblastoma]. Laryngo- Rhino- Otologie 2006;85(10):723-30
14. Cantu` G, Solero CL, Mariani L, Mattavelli F, Pizzi N, Licitra L. *A new classification for malignant tumors involving the anterior skull base*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:1252-1257
15. Cantu` G, Solero CL, Miceli R, Mariani L, Mattavelli F, Squadrelli-Saraceno M, et al. *Which classification for ethmoid malignant tumours involving the anterior skull-base? tumors involving the anterior skull base?* Head Neck 2005 27:224-231
16. Cantu` G, Riccio S, Bimbi G, Squadrelli M, Colombo S, Compan A, Rossi M, Pompilio M, Solero CL. *Craniofacial resection for malignant tumours involving the anterior skull base*. Eur Arch Otorhinolaryngol (2006) 263: 647-652

17. Cantù G, MD, Solero CL, Miceli R, Mattana F, Riccio S, Colombo S, MD, Pompilio M, Lombardo G, MD, Formillo P, Quattrone P. *Anterior craniofacial resection for malignant paranasal tumours: a monoinstitutional experience of 366 cases*. Head Neck. 2012 Jan;34(1):78-87
18. Lund V, Stammberger H, Nicolai P, Castelnovo P. *European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base*. Rhinol Suppl. 22 2010 Jun 1;(22):1-143
19. Cogen A, Dockx Y, Cheung KJ, Meulemans E, Lauwers P, Nia PS, Hendriks JM, Van Schil PE. *TNM-classification for lung cancer: from the 7th to the 8th edition*. Acta Chir Belg. 2011 Nov-Dec;111(6):389-92.

TNM OF MALIGNANT TUMORS OF THE PARANASAL SINUSES (AND OF THE CRANIAL BASE)

L. Presutti, E. Cunsolo, E. Aggazzotti-Cavazza, M. Bonali

Introduction

The TNM system, more than half a century after its creation¹, retains the original value of malignant tumors synthetic classifier (“shorthand notation”) of various anatomic regions of the body. The TNM staging criteria undergoing a constant process of refinement and expansion, aimed at more precise definition of the disease stage, with the dual purpose of optimizing the choice of therapeutic strategy and make it as homogeneous prognostic stratification. All of these requirements leads, inevitably, to consider factors other than those of the brute definition of the tumor and its localization at anatomic sites and subsites. For these reasons, through the current seventh edition of the TNM² goes beyond the concept of “pure” TNM and this is particularly true, among head and neck tumors, for the thyroid neoplasms. Similar needs are felt in the TNM classification of the paranasal sinuses, with important refinements already acquired in the seventh edition. However, there is no doubt that this same anatomical region requires special consideration and an inevitable greater articulation to provide a “photograph”, still brief, but, of necessity, multifactorial, for a correct definition of the disease stage for each tumor and each patient. This paper will be divided in two sections: the first one will exhibit the criteria for an optimized use of the seventh edition of the TNM staging system and other classification systems for particular cancer histologies, the second one regards the limits and the future developments of the present systems.

TNM of tumors of the paranasal sinuses: optimized use of the VII Edition

For the definition of TNM clinical pre-treatment (cTNM) is of fundamental importance the identification of the T site. This is cataloged in sites and subsites, codified in the “WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 2000³. In the nasal and paranasal region it identifies three anatomic sites: the nasal cavity (C30.0), maxillary sinus (C31.0) and ethmoid sinus (C31.1). The subsites are distributed as follows:

Site	Subsite
Nasal cavity (C30.0)	Septum
	Floor
	Lateral Wall
	Vestibule
Maxillary sinus (C31.0)	Right\Left
Ethmoid sinus (C31.1)	Right
	Left

Tab. I

Nasal cavity: septum, floor, lateral wall, vestibule, the maxillary sinus: right or left; ethmoid sinus: right or left (Table I)

Already in this fundamental preliminary, the limitations of the TNM system about the topographical definition of T are evident. For the complex anatomy of the nasal-sinus complex, this subdivision in sites and subsites is too much simple. This concept will be expanded in the second half of this paper. Once determined the T site and subsite, is necessary to identify the neoplastic histotype, that could be considered in the current TNM system.

The TNM VII can be applied only to the **SINO-NASAL CANCERS** and can be, therefore, usable only after histological confirmation of epithelial origin of tumor. This, in practice, leading to two consequences:

1. The VII TNM classification doesn't consider the non epithelial sino-nasal malignant tumors, for some of which there are dedicated classification systems. The only exception is the mucosal melanoma, for which the TNM VII provides a dedicated classification system for mucosal upper aerodigestive tract tumors, although not specific for those of the sino-nasal district.
2. In the context of the malignancies of epithelial origin (carcinomas) there isn't a further distinction among the specific histotype (squamous, adenocarcinoma, salivary-type carcinoma)

We will, therefore, consider first the TNM classification for sino-nasal carcinomas and, subsequently, the one for the mucosal melanomas.

TNM-VII: Classification of sinus-nasal carcinomas

This, as mentioned, is applicable to carcinomas, without difference between histologic variants.

The TNM-T VII divides the maxillary sinus from nasal cavity and ethmoid sinus.

T-PRIMARY TUMOR

TX: the primary tumor can not be documented

T0: No evidence of primary tumor

Tis: carcinoma in situ

MAXILLARY SINUS

T1: Tumor limited to the antral mucosa, with no bone erosion or destruction

T2: Tumor determines erosion or bone destruction, except for the posterior antral wall and pterygoid plates, but including the extension in the hard palate or in the nasal middle meatus.

T3: Tumor invades any of the following: bone of posterior wall of the maxillary sinus, subcutaneous, floor or medial wall of orbit, pterygoid fossa, ethmoid sinuses.

T4a: Tumor invades anterior orbital contents, skin of cheek, pterygoid plates, the infratemporal fossa, the cribriform plate, sphenoid or frontal sinuses.

T4b: Tumor invades any of the following structures: apex of the orbit, dura, brain, middle cranial fossa, cranial nerves, with exception of the maxillary branch (V2) of the V nerve, nasopharynx or clivus.

NASAL CAVITY AND ETHMOIDAL SINUS

T1: Tumor limited to one of the subsites, with or without bone infiltration.

T2: Tumor invading two subsites in a single region or which extends to a region adjacent part of the nose-ethmoidal complex, with or without bone infiltration.

T3: Tumor extended to the medial wall or floor of the orbit, the maxillary sinus, palate or cribriform plate.

T4a: Tumor invades any of the following structures: anterior orbital contents, skin of nose or cheek, minimal extension to anterior cranial fossa, pterygoid plates, sphenoid or frontal sinuses.

T4b: Tumor invades any of the following: orbital apex, dura, brain, middle cranial fossa, cranial nerves, except for the maxillary branch of the trigeminal nerve (V2), nasopharynx, or clivus.

REGIONAL LYMPH NODES (N)

NX: Regional lymph nodes cannot be defined

N0: Absence of metastases to regional lymph nodes

N1: Metastasis in a single ipsilateral regional lymph node, 3 cm in greatest dimension

N2: Metastasis to regional lymph nodes, size of between 3 and 6 cm, as distinct:

N2a: Metastasis in a single ipsilateral lymph node, with a maximum size of more than 3 cm but not more than 6 cm

N2b: Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, with no maximum size greater than 6 cm

N2c: Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, with no maximum size greater than 6 cm.

N3: Metastasis in a lymph node size greater than 6 cm in its largest diameter.

DISTANT METASTASES (M)

MX: the presence of metastases cannot be ascertained

M0: no distant metastasis

M1: Distant metastasis

The Subdivision in Stages of carcinoma of the nose and paranasal sinuses is derived from clinical data (Tab.II).

TNM VII and mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract

The seventh edition of the TNM introduces the clinical criteria for classification and division into stages for mucosal melanomas of the upper aerodigestive tract, including, therefore, those of the sino-nasal district. Also in this case the histological examination is preliminary to clinical TNM classification, which should be completed by specifying the anatomical site of onset of the tumor. For this reason the N adopted will be that to this anatomical site of origin. The definition of T expresses the biologically aggressive behavior of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract, not taking into consideration T1 and T2, but debuting directly with T3, already for the mucosal disease.

Clinical TNM for aerodigestive tract mucosal Melanoma:

T-PRIMARY TUMOR

T3: Tumor limited to the epithelium and / or submucosa (mucosal disease)

T4a: Tumor invades deep soft tissues, cartilage, bone or skin overlying

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IV A	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Stage IV B	T4b	every N	M0
	every T	N3	M0
Stage IV C	every T	every N	M0

Tab. II

T4b: Tumor invades any of the following structures: brain, dura, skull base, the last cranial nerves (IX, X, XI, XII), masticator space, carotid, prevertebral space, mediastinal structures.

N-REGIONAL LYMPH NODES

NX: Regional lymph nodes cannot be defined

N0: Absence of metastases to regional lymph nodes

N1: Metastasis to regional lymph nodes

M-DISTANT METASTASES

M0: no distant metastasis

M1: Distant metastasis

The division into stages of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract, again to confirm the aggressiveness of the disease, doesn't consider the stage I and II, with the disease that already at its onset configures a stage III tumor (Table III).

Stage III	T3	N0	M0
Stage IV A	T4a	N0	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stage IV B	T4b	every N	M0
Stage IV C	every T	every N	M1

Tab. III

The pTNM of carcinoma of the nose and paranasal sinuses

To obtain the best information the current TNM system requires a complete remark of all that set of data obtained from a careful study of pathological findings, according to the criteria and procedures described in the TNM VII.

pT of carcinoma of the nose and paranasal sinuses: as more times affirmed the TNM it's applied for the malignant tumours derived by the mucosal epithelial cells, with the actual system that doesn't make distinction among the different histotypes of carcinoma. In absence of a subdivision for histotype it will always be specified the histopathological Grading, according to the classical categories G of the pTNM:

- GX: The level of the differentiation can not be defined
- G1: well differentiated
- G2: moderately differentiated
- G3: poorly differentiated
- G4: undifferentiated

The TNM-VII provides for special histopathological grading system for tumors of breast, uterine body, prostate and liver, but not for mucosal malignancies of nose and paranasal sinuses.

In the definition of the pT of the sino-nasal carcinomas must be compiled those "Optional Descriptors", suggested by TNM VII, covering: lymphatic, venous and perineural invasion.

L-LYMPHATIC INVASION

LX: The lymphatic invasion can not be defined

L0: Absence of lymphatic invasion

L1: Lymphatic Invasion

V- VENOUS INVASION

VX: The venous invasion can not be defined

VO: Absence of venous invasion

V1: Microscopic venous invasion

V2: Macroscopic venous invasion

PN- PERINEURAL INVASION

PnX: The perineural invasion can not be defined

Pn0: Absence of perineural invasion

Pn1: Perineural Invasion

This optional descriptor has been introduced with the TNM-VII. Equally care is needed in completing the “Additional Descriptors”: these concern the symbol **m** (m suffix in brackets indicates the presence of multiple tumours in each site), the symbol **y** (in case of multimodal treatment), the symbol **r** (recurrent tumour, after a disease-free interval) and, finally, the symbol **a**, when the classification is defined in the course of autopsy.

In the definition of pTNM-nasal sinus malignancies a particularly important role is reserved for the completion of the rigorous classification of the residual tumor (R), according to the principles of the TNM VII: Rx, R0, R1, R2.

These considerations emphasize the need to use accurately and completely all information expressible according to the TNM criteria. When this happens it optimizes the spirit of the TNM, which is born and wants to remain a “shorthand notation” of the tumor, with optimized informative content.

For example, we propose a precise pTNM of a hypothetical surgically treated carcinoma of the paranasal sinuses after the first treatment: pT1 pN0 R0 L0 V0 pN0 (I-IV left) PM0 G2 Stage I. In the hypothetical case of contralateral recurrence of N, with 2 positive lymph nodes: pT1 L0 V0 Pn0 R0 rpN2 (2/38) ECS+ pM0 IVa.

pTNM of sino-nasal squamous carcinomas

The collection and data coding pathologic follow the rules common to these neoplastic histotype.

Type	Prevalence (various approximations from author to author)	Differentiation	Cumulative survival at 3 years #
Papillary	18%	Well differentiated	82%
Colonic	40%	Moderately differentiated	54%
Solid	20%	Poorly differentiated	36%
Mucinous	14%	Mucinous	48%
Mixed	8%	Mixed differentiation	71%

Tab. IV: Classification of adenocarcinoma of Barnes (derived from Kleinsasser e Schroeder¹⁸³)

pTNM of non squamous sino-nasal carcinoma and complementary classification system

According to the WHO classification of head and neck tumours⁴ the non-squamous cell malignant epithelial tumours of the paranasal sinuses include: adenocarcinomas and “Salivary gland Type” tumours. These neoplasms, as carcinomas, are classified with the system currently used TNM-VII, but should be specified the histological type and the grade of differentiation, according to criteria widely shared in the international literature.

Sino-nasal adenocarcinoma: it represents the most frequent malignant neoplastic histology in those geographical areas where wood dust inhalation is common. These tumors are epithelial, of glandular origin and are divided into two groups: Intestinal-type adenocarcinoma (ITAC: Intestinal Type Adeno carcinoma) and NON intestinal-type adenocarcinoma. The most widely used ITAC histological classification is that of Barnes⁵, which subdivides the ITAC for cell type and percentage of incidence: Papillary (18%), Colonic (40%), Solid (20%), Mucinous (14%) and Mixed (8%), and degree of cellular differentiation. Combining the Barnes’s classification criteria with those of Kleinsasser and Schroeder⁶, we obtain the data of the cumulative survival at three years (Table IV).

The adenocarcinoma non intestinal-type is divided into a Low Grade variant, with a relatively indolent clinical course, mainly localized in ethmoid sinus, and a High Grade variant, with aggressive clinical course and most frequent in the maxillary sinus. The prognosis of non intestinal-type adenocarcinomas Low-Grade is good, with a 5-year survival exceeding

85%, while for the High-Grade is poor, with survival at three years around 20%. For carcinomas “Salivary Type” currently there are no dedicated grading systems.

It's evident that in the presence of an adenocarcinoma of the nasal-sinus tract the TNM classification system should be completed in all its aspects and supported by anatomic-pathological data that better define the state of disease, with prognostic implications.

pTNM mucosal melanoma of the sino-nasal district: For this tumor the TNM-VII introduces a classification system, which refers to all forms of upper aerodigestive tract mucosa. The nasal and paranasal sinuses mucosal melanomas show a great morphological variety of neoplastic cells and, in about one third of cases, have aspects of poor differentiation. The immunohistochemical profile is similar to the cutaneous localizations.

Correct definition of pTNM: Protocol of the College of American Pathologists (CAP) for histological studies of carcinomas and melanomas of sino-nasal

In order for the best use of the TNM VII the CAP 2009 protocol(7) is highly recommended. This allows an accurate and comprehensive histopathological data collection, for precise record of pTNM. This resource, which is recommended in routine clinical use, is free and easily available online at the following address: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/NasCavParanasSinus_09protocol.pdf.

Staging of Malignant non-epithelial tumors of the sino-nasal district

These tumors can't be ranked with the TNM system VII. For some of these there are specific classification systems, which we report here.

Staging of Neuro-ectodermal Malignant Tumors

The most frequent Neuroectodermal sino-nasal malignant tumors are: the Neuroblastoma olfactory/ esthesioneuroblastoma and the mucosal melanoma, which has already been discussed

Olfactory Neuroblastoma /Esthesioneuroblastoma: the tumor originates from the spherical basal cells of the reserve neuro-olfactory epi-

Type	Extension
A	Tumor limited to the nasal cavity
B	Tumor involving both the nasal cavity and paranasal sinuses
C	Tumor extends behind the basal cavity and paranasal sinuses, including the involvement of the cribriform plate, base of skull, orbit and intracranial cavity
D	Tumor with metastases to cervical lymph nodes or distant

Tab. V: Olfactory neuroblastoma: staging sec. Kadish et al. and modified by Morita et al.

thelium, cells that give rise to sensory cells and the supporting cells, called “sustentacular epithelial cells”. We must remember that the neuro-olfactory epithelium is the only neuronal structure in which the olfactory neurons are continuously replaced for the lifetime, both as a biological life cycle, both in response to a sensory impairment. The spherical basal are considered the cells of origin of the esthesioneuroblastoma or olfactory neuroblastoma. The esthesioneuroblastoma has bimodal incidence compared to the age, with a peak centered on the second decade of life, with sporadic cases in the pediatric age, and one around the sixth decade. The clinical course is highly variable: cases with relatively indolent clinical course are opposed to aggressive cases, with rapid evolution. For the esthesioneuroblastoma there are several dedicated classification systems. The first is the Kadish’s system⁸, subsequently modified by Morita⁹, which identifies 4 developmental stages of tumor extension, designated by letters A, B, C, D (Tab.V).

The Dulguerov’s classification system¹⁰ proposes an own TNM system, specific for the esthesioneuroblastoma (Tab. VI)

A further staging system of esthesioneuroblastoma is that proposed by Hyams¹¹, which is based on histopathological criteria. This classification includes 4 grades, from grade I, well differentiated, to Grade IV, undifferentiated. This differentiation is based on several histological parameters: lobular architecture conservation, mitotic index, nuclear polymorphism, presence of fibrillar matrix, rosettes of HW (Homer Wright) and of FW (Flexner-Wintersteiner) and presence or absence of tumor necrosis. More recent studies have confirmed the prognostic value of histologic grading system of Hyams^{12,13}.

The recent European Position Paper recommends the use of clinical classification system of Kadish and Morita and the Hyams’ histopathological staging of esthesioneuroblastoma¹⁴.

Stage	Characteristics
T1	Tumor involving the nasal cavity and / or paranasal sinuses (excluding sphenoid sinus) while sparing the most superior ethmoidal cells.
T2	Tumor involving the nasal cavity and / or paranasal sinuses (including the sphenoid sinus) with extension or erosion of the lamina cribrosa
T3	Tumor extends into the orbit or anterior cranial fossa in protude without dural invasion
T4	Tumor involving brain
N0	No cervical lymph node metastases
N1	Any form of cervical lymph node metastases
M0	No metastases
M1	Any distant metastases

Tab. VI: Olfactory neuroblastoma: staging system after Dulguerov et al.

Limitations of the current TNM VII for malignant tumors of the paranasal sinuses

A. SITES AND SUBSITES

The first limitation concerns the division into sites, because the frontal sinus and the sphenoid sinus are not considered. In fact, although these two regions are considered part of the paranasal sinuses from a systematic anatomical point of view, in their anatomical location are situated “beyond” the anatomical limits of the nasal cavity. Indeed, the frontal sinus is located anteriorly to the nasal cavities, while the sphenoid sinus is behind them. This anatomical observation is related to frontal and sphenoid sinus ontogeny. They derive, in fact, from the postnatal pneumatization of the bone structures of the skull base, topographically “extra-nasal”, such as the frontal bone and the body of the sphenoid. The current TNM considers, therefore, only those sinuses that are “lateral” to the nasal cavity (maxillary and ethmoid), but does not include those that are beyond (frontal and ethmoid). This division has got not only a semantic value, but reflects important clinical realities, derived from the peculiar natural history and subsequent treatment decisions in regard to tumors arising in the different anatomical regions of the sinuses. The other consideration, which results from this first observation, has got an even wider conceptual character and is also based on embryo-ontogenetic events. The ethmoid, the frontal sinus and sphenoid sinus pneumatize bones of “neurocranial” origin, that is deriving from the mesenchymal condensation that cover the primitive neural tube. This explains the proximity of the neurocra-

nial sinuses to the brain structures of the three “cranial fossae” and to the nerve and vascular structures that cross the skull base. Instead, the maxillary sinus originates from the “splanchnocranium”, and derives from the mesenchyme that surrounds the primitive endoderm. This is the explanation of the odontogenic “nature” of its floor. However, the rear wall of the maxillary sinus leads to the infratemporal fossa and then a neoplasm originating from this site may lead to a skull base invasion. These observations lead to the first practical consequence: the sinonasal cancers are not separable from that of the skull base. This statement, of purely anatomical-clinical nature, today is amplified by recent advances in endoscopic surgery. The current endoscopic approaches, also thanks to the evolution of reconstructive techniques, allow to overcome the anatomical limitations of the paranasal sinuses and to treat selected malignant diseases that invade the skull base. This consideration is true even putting it in reverse: the paranasal sinuses represent a way of “natural” approach to the primary disease of the skull base and/or structures located therein, such as intracranial diseases. The classic example is the pituitary disease. The set of all these reflections suggests the need for a real rewriting of sites and subsites of the paranasal sinuses, and of some categories of T. The current system is, in fact, incomplete, because it doesn’t consider the frontal and sphenoid sinuses, and approximate, because of the subsites division, that must be redefined, particularly considering the current possibilities of imaging and endoscopic surgery. It’s also important to correct some inaccuracies, such as that to consider the “lateral wall” as one subsite of the lateral wall of the nose. This is, in fact, true only for tumor limited to the inferior turbinate, which is the only bone in its own right of the lateral wall of the nose. In all other cases, a tumor limited to the lateral wall of the nose is a maxillary and/or ethmoid tumor. Finally, it is necessary a more accurate definition of certain categories of T. For example, one can refer to the category T4a of the ethmoid tumors, meaning “minimum extension to the anterior cranial fossa”, and to a T4b, meaning “invasion of the dura mater.” The current diagnostic imaging methods allow to overcome the “qualitative” nature of these statements, providing a very circumstantial definition that, in most cases, let predict the endoscopic resectability of the eventual dural invasion, scaling down the value of T4b in this kind of situation. It ‘s necessary to recall here how these issues have been analyzed by time from the Group of Giulio Cantu, National Cancer Institute (INT) of Milan, who in 1999¹⁴ proposed a classification of malignant ethmoid tumors, keeping in mind the progression to the skull base (Tab.VII).

T1	Tumor involving the ethmoid sinuses and nasal cavities while sparing the highest ethmoidal cells
T2	Tumor with extension and / or erosion of the lamina cribrosa, with or without erosion of the lamina papiracea and no extension in the orbit
T3	Tumor with extra-dural extension to anterior cranial fossa and / or anterior two-thirds of the orbit, with or without erosion of the antero-inferior wall of the sphenoid sinus
T4	Tumor with intramural extension, or involving the orbital apex, with the sphenoid sinus, the pterygoid plates, infratemporal fossa, or the skin

Tab. VII: NT classification of ethmoid malignancies

Later studies^{15, 16} have validated the INT classification, until the recent publication of 2012¹⁷, which takes into account a mono-institutional series of 366 cases.

Even the Position Paper of the European Society of Rhinology regarding “Endoscopic treatment of neoplasms of the nose, paranasal sinuses and skull base”¹⁸ testifies the relevance and importance of the considerations expressed here.

B. HISTOLOGICAL TYPES OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE NOSE END PARANASAL SINUSES

Unlike the other districts of the mucosal upper aerodigestive system, where there is an absolute predominance of the histologic type of squamous cell carcinomas, malignant tumors of the paranasal sinuses are characterized not only by the high percentage of non-epithelial tumors, but also for the heterogeneity of histologies in carcinomas. This histological variability leads to different clinical courses, that are themselves heavily influenced by the degree of cell differentiation within the same histological type, and by “extra” TNM variables, such as the patient age. Therefore, a reflection about the classification systems of malignant tumors of the paranasal sinuses can’t be separated by the knowledge of their histologic variants.

We will report to the WHO classification, limiting ourselves to consider only the malignant tumors arising from the anatomical sino-nasal district⁴:

NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES

- 1) Malignant epithelial tumours
- 2) Neuroendocrine tumours
- 4) Soft tissue tumours
- 5) Tumours of bone and cartilage

- 6) Haematolymphoid tumours
- 7) Neuroectodermal tumours
- 8) Germ cell tumours
- 9) Secondary tumours

1) MALIGNANT EPITHELIAL TUMOURS

- Lymphoepithelial carcinoma ICD-O 8082/3
- Undifferentiated carcinoma ICD-O 8020/3

SQUAMOUS CELL CARCINOMA

- Keratinizing squamous cell carcinoma ICD-O 8070/3
- Non-keratinizing (cylindrical cell, transitional) carcinoma currently no separate ICD-O
- Verrucous carcinoma ICD-O 8051/3
- Papillary squamous cell carcinoma ICD-O 8052/3
- Basaloid squamous cell carcinoma ICD-O 8083/3
- Spindle cell carcinoma ICD-O 8074/3
- Adenosquamous carcinoma ICD-O 8560/3
- Acantholytic squamous cell carcinoma ICD-O 8075/3

ADENOCARCINOMA

Intestinal-type adenocarcinomas ICD-O 8144/3

(Subclassification according to Barnes 1986)

- Papillary – type
- Colonic – type
- Solid – type
- Mucinous – type
- Mixed

Sinonasal non-intestinal-type adenocarcinomas ICD-O 8140/3

- Low-grade adenocarcinoma
- High-grade adenocarcinoma

Salivary gland-type carcinoma

- Adenoid cystic carcinoma ICD-O 8200/3
- Acinic cell carcinoma ICD-O 8550/3
- Mucoepidermoid carcinoma ICD-O 8430/3
- Epithelial-myoepithelial carcinoma ICD-O 8562/3
- Clear cell carcinoma ICD-O 8310/3

2) NEUROENDOCRINE TUMOURS

- Typical carcinoid ICD-O 8240/3

- Atypical carcinoid ICD-O 8249/3
- Small cell carcinoma, neuroendocrine type ICD-O 8041/3

3) MALIGNANT SOFT TISSUE TUMOURS

- Fibrosarcoma ICD-O 8810/3
- Undifferentiated high grade pleomorphic Sarcoma („MFH“) ICD-O 8830/3
- Leiomyosarcoma ICD-O 8890/3
- Embryonal rhabdomyosarcoma ICD-O 8910/3
- Alveolar rhabdomyosarcoma ICD-O 8920/3
- Angiosarcoma ICD-O 9120/3
- Malignant peripheral nerve sheath tumour ICD-O 9540/3

4) BORDERLINE AND LOW MALIGNANT POTENTIAL TUMOURS OF SOFT TISSUE

- Desmoid-type fibromatosis ICD-O 8821/1
- Inflammatory myofibroblastic tumour ICD-O 8825/1
- Glomangiopericytoma (Sinonasal-type haemangiopericytoma) ICD-O 9150/1
- Extrapleural solitary fibrous tumour IDC-O 8815/1

5) MALIGNANT TUMOURS OF BONE AND CARTILAGE

- Chondrosarcoma ICD-O 9220/3
- Mesenchymal chondrosarcoma ICD-O 9240/3
- Osteosarcoma ICD-O 9180/3
- Chordoma ICD-O 9370/3

6) HAEMATOLYMPHOID TUMOURS

- Extranodal NK/T cell lymphoma ICD-O 9719/3
- Diffuse large B-cell lymphoma ICD-O 9680/3
- Extramedullary plasmacytoma ICD-O 9734/3
- Extramedullary myeloid sarcoma ICD-O 9930/3
- Histiocytic sarcoma ICD-O 9755/3
- Langerhans cell histiocytosis ICD-O 9751/1
- Juvenile xanthogranuloma; no ICD-O Code
- Rosai – Dorfman disease (Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy); no ICD-O

7) NEUROECTODERMAL TUMOURS

- Ewing sarcoma ICD-O 9260/3
- Primitive neuroectodermal tumour (PNET) ICD-O 9364/3
- Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) ICD-O 9522/3

- Grading (Grade 1 – 4) according to Hyams 1988 based on: Architecture, Pleomorphism, Neurofibrillary matrix, Rosettes, Mitosis, Necrosis, Glands, Calcification
- Melanotic neuroectodermal tumour of infancy ICD-O 9363/0
- **Mucosal malignant melanoma ICD-O 8720/3**
- Heterotopic central nervous system tissue(nasal glioma) ICD-O None

8) GERM CELL TUMOURS

- Immature teratoma ICD-O 9080/3
- Teratoma with malignant transformation ICD-O 9084/3
- Sinonasal yolk sac tumour (endodermal sinus tumour) ICD-O 9071/3
- Sinonasal teratocarcinosarcoma ICD-O None
- Mature teratoma ICD-O 9080/0e
- Dermoid cyst ICD-O 9084/0

9) SECONDARY TUMOURS

- (Mainly metastases from primary tumours of Kidney, Lung, Breast, Thyroid, Prostate, Others)

There is no doubt about the importance to consider multiple categories of TNM that, while maintaining the essential principle of “synthesis”, can best translate the clinical reality for the different anatomical-pathological and clinical types of sino-nasal tumours.

As we would like the TNM-VII

The choice of the title of this section is not intended to express the spirit of criticism end in itself to what already exists, but a series of reflections aimed to the progressive overcoming of limitations and defects.

This fully reflects the spirit of the international board of editors of the TNM, who created a website (www.uicc.org/TNM) aimed precisely to this purpose, expressed by a precise question: “How to proposed changes for the 8th edition “. Some initiatives have already appeared in the literature, in particular for drawing up the TNM VIII for carcinomas of the lung¹⁹. With this spirit we will list the points of the perfectibility of the TNM-VII, which may thus be systematized:

1. Anatomical locations and subsites
2. TNM taking into account the histo-pathological heterogeneity of the malignancies of the nose-paranasal sinuses and skull base system

3. Identification and proper coding of useful histopathological and molecular parameters in treatment planning and prognostic projection.
4. Identification and coding of parameters that are “Not strictly TNM”, but that are clinic parameters in a wider sense, with the same purposes of the preceding paragraph.

Conclusions

From what has been exposed emerges a very meritorious role of the current TNM system, but this must be used in accordance with its spirit and with the punctual application of all its parameters. The essence of TNM is and must remain to provide a label, expressed by a precise coding system, which must provide a “bar code” “of each individual tumor. This label must optimize the relationship between the information content, which must be maximum for those parameters that have clinical relapse, and must be expressed with a synthetic symbology and shared worldwide. The difficulty is to maintain an agile system, without an excessive symbolism required by the heterogeneity of different tumors and by the amount of information now available, which would make extremely complex the immediacy of information, that is the added value of TNM. The task of refining of this classification system is so difficult and is based, as far as all the aspects of the oncologic cosmos, on the synergistic and constructive integration of multidisciplinary skills.

Bibliography

1. Denoix PF. *Nomenclature des cancers*. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944: 69-73; 1945:82-84; 1950:81-84; 1952:743-748
2. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittenkind C. (editors). *TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh edition*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009
3. WHO *International Classification of Diseases for Oncology ICD-O*, 3rd ed. Fritz A, Percy C, Jack A et al. eds. Geneve: WHO; 2000
4. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005.
5. Barnes L. *Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses*. American Journal of Surgical Pathology 1986;10(3):192-202
6. Kleinsasser O, Schroeder HG. *Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases*. Archives of Oto-Rhino-Laryngology 1988;245(1):1-15.
7. Carlson DL, Barnes L et al. *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinomas of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses*. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition Protocol web posting date: October 2009; NasalCavityParanasalSinus 3.0.0.0, 2009 College of American Pathologists (CAP)
8. Kadish S, Goodman M, Wang CC. *Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases*. Cancer 1976;37(3):1571-6.
9. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. *Esthesioneuroblastoma: prognosis and management*. Neurosurgery 1993;32(5):706-15.
10. Dulguerov P, Calcaterra T. *Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990*. Laryngoscope 1992;102(8):843-9.
11. Hyams VJ. Olfactory neuroblastoma. In: Hyams V, Batsakis J, Michaels L, editors. *Tumours of the upper respiratory tract and ear*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1988. p. 240-8.
12. Miyamoto RC, Gleich LL, Biddinger PW, Gluckman JL. *Esthesioneuroblastoma and sinonasal undifferentiated carcinoma: impact of histological grading and clinical staging on survival and prognosis*. Laryngoscope 2000;110(8):1262-5.
13. Koch M, Constantinidis J, Dimmler A, Strauss C, Iro H. [Longterm experiences in the therapy of esthesioneuroblastoma]. Laryngo- Rhino- Otologie 2006;85(10):723-30
14. Cantu` G, Solero CL, Mariani L, Mattavelli F, Pizzi N, Licitra L. *A new classification for malignant tumors involving the anterior skull base*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:1252-1257
15. Cantu` G, Solero CL, Miceli R, Mariani L, Mattavelli F, Squadrelli-Saraceno M, et al. *Which classification for ethmoid malignant tumours involving the anterior skull-base? tumors involving the anterior skull base?* Head Neck 2005 27:224-231
16. Cantu` G, Riccio S, Bimbi G, Squadrelli M, Colombo S, Compan A, Rossi M, Pompilio M, Solero CL. *Craniofacial resection for malignant tumours involving the anterior skull base*. Eur Arch Otorhinolaryngol (2006) 263: 647-652

17. Cantù G, MD, Solero CL, Miceli R, Mattana F, Riccio S, Colombo S, MD, Pompilio M, Lombardo G, MD, Formillo P, Quattrone P. *Anterior craniofacial resection for malignant paranasal tumours: a monoinstitutional experience of 366 cases*. Head Neck. 2012 Jan;34(1):78-87
18. Lund V, Stammberger H, Nicolai P, Castelnovo P. *European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base*. Rhinol Suppl. 22 2010 Jun 1;(22):1-143
19. Cogen A, Dockx Y, Cheung KJ, Meulemans E, Lauwers P, Nia PS, Hendriks JM, Van Schil PE. *TNM-classification for lung cancer: from the 7th to the 8th edition*. Acta Chir Belg. 2011 Nov-Dec;111(6):389-92.

LIMITI DEL TNM NEL RINOFARINGE

R. Pareschi, S. Colombo, A. Mincione

Introduzione

Il rinofaringe consta di un tetto, una parete posteriore, due pareti laterali ed un pavimento costituito dal palato molle. Esso si continua anteriormente nelle cavità nasali.

Sulla parete laterale, la cartilagine della tuba di Eustachio, invaginandosi, si solleva dando origine al Torus Tubarius che contorna e delimita l'orifizio tubarico stesso. Posteriormente ad esso è presente la fossetta del Rosenmuller. Il Carcinoma Nasofaringeo (NPC) è una neoplasia rara ma presenta alcune aree di alta incidenza come la Cina ed il Nord Africa.

La neoplasia è nella maggioranza dei casi un carcinoma indifferenziato non cheratinizzante e appare associato all'infezione da Virus di Epstein. Rappresentano fattori di rischio aggiuntivi la dieta e la familiarità per NPC.

Dato che il rinofaringe è una zona relativamente silente i pazienti spesso si presentano alla diagnosi in fase avanzata, quando il tumore si è esteso in profondità o sono già presenti metastasi cervicali. Si tratta tuttavia di una neoplasia nel complesso altamente responsiva ai trattamenti chemio e radioterapici, con una sopravvivenza complessiva che varia tra il 55 e il 63%.

La diagnosi di NPC è eseguita solitamente mediante biopsia endoscopica ancora prima che il paziente sia indirizzato all'imaging, necessario per stadiazione del tumore e pianificare il trattamento.

La risonanza magnetica nucleare rappresenta l'esame di scelta per la stadiazione di malattia nella testa-collo. Essa è superiore sia alla TC che alla PET/TC. Infatti la RM è l'esame che consente la maggiore precisione nel definire le sottili strutture anatomiche che delimitano il nasofaringe, consentendo di mappare con precisione l'estensione tumorale verso la base cranica, i seni paranasali e l'encefalo. La RM è anche particolarmente utile nel discriminare il tumore primitivo dai linfonodi retrofaringei adiacenti.

In alcuni centri la PET/TAC è indicata come esame di scelta poichè più accurata nella ricerca di metastasi cervicali e quindi in grado di sopperire ad ulteriori esami nella ricerca dei secondarismi. Noi consideriamo questo esame un'aggiunta alla RM per quanto riguarda la testa-collo.

Stadio T0-T1: malattia limitata al rinofaringe

Dato che la RM rappresenta una metodica estremamente sensibile e specifica per la diagnosi di NPC è oggi molto raro trovare pazienti in cui non sia possibile identificare il tumore (T0).

Viceversa è possibile che alcuni tumori ben visibili alla RM non siano visibili in endoscopia perchè completamente sottomucosi o indovati in profondità nel recesso laterale.

Quest'ultima zona, nota anche come Fossetta di RosenMuller, si trova posteriormente alla tuba di Eustachio e rappresenta il sito più frequente per il carcinoma nasofaringeo. La diffusione mucosa del tumore primitivo avviene più frequentemente verso l'alto che non verso il basso ed il palato molle.

A volte tumori infiltranti in profondità possono avere una componente esofitica minima, così come voluminose masse possono occupare il cavo rinofaringeo senza superarne le limitanti.

Nell'ultima edizione della classificazione UICC/AJCC la diffusione superficiale verso le cavità nasali ed orofaringe è stata ridimensionata da T2a a T1. Le cavità nasali sono frequentemente coinvolte da questo tumore poiché esse sono in diretta continuità con il rinofaringe, ed è comune il riscontro di malattia anteriormente al margine coanale. Al contrario la diffusione inferiore verso la mucosa orofaringea non è comune, proprio per la propensione di questo tumore a spingersi verso l'alto.

Per questo l'invasione dell'orofaringe risulta maggiormente associata a tumori avanzati, che spesso hanno già coinvolto lo spazio parafaringeo (T2), la base cranica o il suo contenuto (T3,T4).

Riteniamo quindi che questa modifica del TNM possa portare a sottostimare la reale gravità della malattia. La maggior parte degli NPC presenta invasione precoce delle sedi adiacenti, tanto che solo il 20% dei pazienti può realmente essere considerato come T1 alla diagnosi.

Stadio 2: tumore esteso al parafaringe

L'estensione profonda alla regione parafaringea è stata modificata da stadio T2b a T2. La diffusione in profondità verso il parafaringe avviene quando il tumore cresce postero-lateralmente, spesso penetrando la fascia faringo-basilare per infiltrare il tessuto adiposo parafaringeo.

La diffusione parafaringea è associata ad un maggior rischio di metastasi a distanza, recidive e quindi bassa sopravvivenza.

La RM è per lo più in grado di distinguere tra un tumore primitivo confinato al rinofaringe che preme sul grasso parafaringeo (T1), un tumore

primitivo limitato al rinofaringe ma contiguo ad un linfonodo retro faringeo metastatico (T1N1) piuttosto che un tumore invasivo che infiltra direttamente lo spazio parafaringeo (T2).

La ulteriore diffusione posterolaterale può coinvolgere lo spazio carotideo ed avvolgere/infiltrare l'arteria. Subito dietro al rinofaringe è la regione retro faringea, la muscolatura lunga del capo, lo spazio prevertebrale ed il clivus. A volte l'estensione posteriore in quest'area rappresenta l'unica diffusione del tumore ma, poiché questo spazio è ricco di linfatici e sede di un plesso venoso, la sua infiltrazione è spesso associata a metastatizzazione diffusa e scarsa sopravvivenza.

La stadiazione del T2 appare insufficiente a descrivere la diffusione laterale del tumore e la sua potenzialità a coinvolgere l'asse carotideo ed a scivolare in basso verso il forame magno e la colonna cervicale.

Stadio 3: tumore infiltrante la base cranica e/o i seni paranasali

La diffusione alla base cranica e/o ai seni paranasali rimane classificata come T3 nell'ultima versione del TNM.

Il carcinoma nasofaringeo ha la tendenza ad invadere l'osso e più del 60% dei pazienti presenta invasione della base cranica alla diagnosi.

La gravità dell'invasione ossea tuttavia influenza notevolmente la prognosi. Essa può variare da una invasione diffusa ad una unica piccola area infiltrata che spesso rappresenta l'unica zona di diffusione extra-nasofaringea. Un tumore diffusamente infiltrante l'osso sfeno-petroso non è minimamente paragonabile ad uno che infiltra in maniera limitata il seno sfenoidale provenendo dal tetto del rinofaringe dal quale è normalmente separato da un sottile strato di osso. Entrambe le lesioni sarebbero attualmente descritte come T3 ma hanno prognosi decisamente diverse.

È nostra opinione che la gravità della diffusione alla base del cranio non sia descritta accuratamente all'interno dello stadio T3, determinando un scadimento del valore prognostico della stadiazione.

Stadio 4: tumore diffuso all'intracranio, nervi cranici, orbita, fossa infratemporale, spazio masticatorio ed ipofaringe

Il carcinoma nasofaringeo invade frequentemente il seno cavernoso e la dura mentre l'invasione diretta dell'encefalo alla diagnosi è rara. La dura rappresenta una barriera all'estensione intracranica ed una volta superata non vi sono altri ostacoli alla diffusione all'encefalo. L'estensione ad

encefalo, orbita e nervi cranici è espressione di neoplasia avanzata e di prognosi estremamente infausta.

Per questa ragione ci sembrerebbe ragionevole dividere lo stadio 4 in due sottogruppi, T4a e T4b, comprendendo nell'ultimo l'invasione di nervi cranici, orbita ed encefalo.

Stadiazione N

Il carcinoma nasofaringeo ha una particolare predilezione per la diffusione linfonodale con più del 75% dei pazienti che presentano metastasi linfonodali alla diagnosi. Le metastasi linfonodali sono spesso il primo segno di malattia e tendono ad essere bilaterali, inoltre non sono sempre correlate allo stadio di malattia né alle dimensioni del tumore in sé, in quanto piccoli tumori possono esordire con metastasi cervicali massive mentre grosse masse rinofaringee con invasione della base cranica possono non avere componente linfonodale.

I linfonodi retrofaringei laterali, posti medialmente alle carotidi interne, sono le sedi più comune di diffusione linfonodale. Le metastasi ai linfonodi retro faringei possono essere presenti dalla base del cranio sino a livello di C3 ed indovarsi nello spessore della parete orofaringea.

La diffusione metastatica può saltare le stazioni retro faringee per coinvolgere direttamente le stazioni laterocervicali superiori.

Una volta che il processo di diffusione ha raggiunto la fossa sovraclaveare l'incidenza di meta-statizzazione a distanza cresce vertiginosamente. La stadiazione della diffusione linfonodale del carcinoma nasofaringeo differisce da quella degli altri tumori del distretto testa collo.

La settima edizione della classificazione UICC/AJCC include il gruppo dei linfonodi retrofaringei, la cui metastatizzazione è stata dimostrata essere fattore prognostico negativo, e li classifica come N1, indipendentemente dal fatto che siano mono o bilaterali.

Tutti gli altri linfonodi sono considerati N1 se mono e N2 se bilaterali, a meno che siano più grandi di 6 cm o siano localizzati in fossa sovraclaveare, il che li classifica come N3a e N3b rispettivamente.

A differenza che per altri tumori lo stadio N2 non è ulteriormente suddiviso e non contempla il numero di linfonodi coinvolti né la loro lateralità.

Stadiazione M

Metastasi a distanza sono presenti solo nel 5% circa dei pazienti alla diagnosi. Sebbene poco comuni vanno sempre ricercate ed in particolar

modo nei pazienti a rischio elevato (es. presenza di metastasi linfonodali sovraclaveari).

Conclusioni

Le recenti modifiche alla 7^a edizione della classificazione TNM per il carcinoma rinofaringeo UICC/AJCC hanno visto spostare la diffusione all'orofaringe e cavità nasali da stadio T2a a stadio T1, mentre la diffusione parafaringea è ora passata da T2b a T2.

In entrambi i casi appare consistente il rischio di sottostimare la reale estensione di malattia. Inoltre lo stadio T3 non sembra sufficientemente preciso nel definire il grado di coinvolgimento della base cranica e quindi la prognosi. Riguardo la stadiazione linfonodale, i linfonodi retro faringei sono stati inclusi nella classificazione nello stadio N1.

Menzione speciale meritano le recidive, laddove sia la stadiazione clinica che radiologica tendono sovente a sottostimare la reale diffusione della malattia. Spesso infatti, nei pazienti operati, l'esito istopatologico fa shiftare molti tumori considerati T1 a T3, modificando radicalmente l'aspettativa di sopravvivenza. Per questa ragione si raccomanda sempre un'accurata valutazione delle recidive prediligendo la loro re-irradiazione alla chirurgia.

Bibliografia

Liao XB, Mao YP, Liu LZ, Sun Y, Wang Y; How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computer tomography? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72: 1368 – 1377

A King, K S S Bathia; Magnetic resonance imaging staging of nasopharyngeal carcinoma in the head and neck. *World J Radiol* 2010; 28; 2(5): 159-165

Stephen B. Edge, Carolyn C. Compton; The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Annals of Surg. Oncol* 2010; 17: 1471 – 1474

Jun Ma, Lizhi Liu, Linglong Tang, Jingfeng Zong, Li Li; Retropharyngeal Lymph node metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma: prognostic value and staging categories. *Clin Cancer Res* March 1, 2007 13; 1445

Snehal G. Patel, Jatin P. Shah; TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 242-258

AJCC summary of changes from the sixth to the seventh edition on www.cancerstaging.org

TNM LIMITS IN RHINOPHARYNX

R. Pareschi, S. Colombo, A. Mincione

Introduction

Nasopharynx consists of a roof, a posterior wall, lateral walls and inferior wall formed by the soft palate. The nasopharynx continues anteriorly into the nasal cavities.

The torus tubarius is raised from the lateral walls by the invaginated cartilage of the Eustachian tube and bounds its pharyngeal orifice. The Rosenmuller Fossa is just posterior to the torus tubarius.

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is an uncommon cancer but pockets of high prevalence can be found in countries such as China and North Africa.

The tumor is usually a non keratinizing undifferentiated carcinoma and it is apparently linked to EBV infection. Additional risk factors include diet and genetic predisposition.

Because the nasopharynx is a relatively silent region, patients often do not present with symptoms but late, when the disease has spread into the deep tissues or to lymphnodes in the neck.

Nevertheless this tumor is highly responsive to chemio-radiotherapy and the overall survival ranges from 55 to 63 %.

Diagnosis of NPC is usually made with endoscopically guided biopsy before the patient is referred for imaging to stage the disease and plan the treatment.

Magnetic resonance imaging is the modality of choice for NPC staging in head and neck. It is superior both to computer tomography and also to positron emission tomography integrated with computer tomography (PET/CT). In fact MRI is extremely precise in defining the small anatomical structures that make up the boundaries of the nasopharynx, thus mapping tumor extent in the skull base, paranasal sinuses and brain. MRI is also particularly valuable in discriminating primary tumor from adjacent retropharyngeal nodes.

In some centers PET/CT is advocated for NPC staging because it may increase the accuracy of the assessment of cervical metastasis and thus avoid the need of other conventional imaging in search of distant localizations. In our opinion PET/CT should be considered just an additional imaging modality other than head and neck MRI.

T0 and T1 disease: tumor confined to the nasopharynx

MRI is a very sensitive technique for identifying NPC and thus is very rare to find patients in whom the primary tumor cannot be identified. (T0 stage).

Some tumors clearly depicted by MRI can be missed by endoscopy, because they are completely submucosal or they lie deep into the lateral pharyngeal recess.

The latter site, also known as the Rosenmuller Fossa, lies posteriorly to the Eustachian tube and is the most common site for NPC. Mucosal spread of primary tumors tends to involve the superior portion of nasopharynx rather than the inferior one and the soft palate.

Deep infiltrating tumors may be found even when the nasopharyngeal component is small, while other bulky primary tumors may fill the nasopharyngeal cavity without extending outside the nasopharynx.

In the latest edition of the UICC/AJCC classification superficial spread to the nasal cavity and oropharynx has been downstaged from T2a to T1.

The nasal cavity is commonly involved by this carcinoma because it lies directly continuous to the nasopharynx. Superficial involvement of nasal mucosa beyond the choanal orifice is common. On the contrary, inferior superficial spread to the oropharynx mucosa is uncommon, because this tumors preferentially spread upward.

For this reason invasion of oropharynx rarely occurs as an isolated event while it is often associated with advanced tumor spread to parapharyngeal spaces (T2), skull base and cranium (T3,T4).

Therefore we believe that downstaging oropharynx invasion from T2a to T1 can lead to underestimation of disease.

The majority of NPC present with early invasion of adjacent sites, so that only 20 % of patients can be really considered a T1 at diagnosis.

Stage T2 disease: tumor spread to parapharynx

Deep extension into the parapharyngeal region has been changed from stage T2b to T2. Parapharyngeal spread occurs when the tumor grows posterolaterally and usually penetrates the pharyngobasilar fascia to involve the parapharyngeal fat space.

Parapharyngeal invasion is associated with an increased risk of distant metastasis, tumor recurrence and poor survival.

MRI is able to distinguish between a primary tumor confined to the nasopharynx that is only bulging into the fat space (T1), a tumor confined to the nasopharynx which is contiguous to a metastatic retropharyngeal

node (T1N1), and a tumor that is directly invading the parapharyngeal space (T2).

Further posterolateral spread may also involve the carotid space and encase the carotid artery.

Directly posterior to the nasopharynx is the retropharyngeal region, longus capitis muscles, prevertebral space and clivus. Direct posterior extension to these regions may represent the only site of spread outside nasopharynx, but, as this space is filled with lymphatics and contains a venous plexus, its invasion is associated with an increased risk of distant metastasis and poor survival.

Stage T2 disease seems to underestimate lateral tumor extension and its potential to involve carotid artery and spread inferiorly to foramen magnum and upper cervical spine.

Stage T 3 disease: tumor spread to the skull base and /or paranasal sinuses

Tumor spread to the skull base and / or paranasal sinuses remains a T3 stage disease in the latest UICC/AJCC classification.

NPC tends to invade bone and over than 60% of patients have skull base invasion at diagnosis.

The extent of bone invasion influences prognosis. It can vary from multiple bony sites to only a small localized one, which in some cases may be the only site of extra nasopharyngeal spread.

A tumor deeply involving the sphenopetrous skull base cannot be compared with a tumor with a limited involvement of the sphenoid sinus coming from the roof of nasopharynx from which is separated by a thin bony plate. Both these lesions can actually be staged as T3 but they hold a significantly different outcome.

It is our opinion that the real extent of skull base involvement is not properly considered within T3 stage, this affecting negatively the prognostic value of the staging.

Stage T4 disease: tumor spread to the intracranium, cranial nerves, orbit, infratemporal fossa, masticatory space and hypopharynx

NPC frequently invades cavernous sinus and dura while direct invasion of the brain at diagnosis is rare. Dura represents a strong barrier to intracranial diffusion of the tumor and once it is crossed there is no other obstacle to brain invasion.

Brain orbit and cranial nerve involvement are marker of the most extensive form of NPC bearing the worst prognosis.

For this reason it should be reasonable in our opinion to divide T4 stage into substages T4a and T4b, the latter including brain, orbit and cranial nerves involvement.

N – Stage

NPC has a particularly high tendency for nodal spread, with over 75% of patients having nodal metastasis at presentation. Nodal metastasis are often the first clinical sign of disease and tend to be bilateral. Nodal involvement is not necessarily related to size or stage of the primary tumor; in fact small tumors may present with massive neck nodes while bulky tumors with skull base invasion may have no nodal spread.

Lateral retropharyngeal nodes, which lie medial to the carotid are the most common site of nodal spread. Metastatic retropharyngeal nodes can be identified from skull base to the level of C3 and frequently extend deep into the oropharyngeal wall.

Metastatic spreading may skip retropharyngeal nodes to directly involve upper neck nodes.

Once nodal metastasis reach the supracavicular fossa the incidence of distant metastasis rises.

Staging of nodal metastasis from NPC differs from that of other carcinomas in the head and neck. The 7th edition UICC/AJCC classification includes the retropharyngeal nodes group which have been shown to have a negative effect on prognosis, classifying them as N1 irrespective of their being unilateral or bilateral.

All other cervical nodes are considered as stage N1 if unilateral and N2 if bilateral, unless they are more than 6 cm in size or reach the supraclavicular fossa in which case they are considered as 3a and 3b respectively.

Unlike other carcinomas in the neck, N2 is not further divided into substages according to the number of nodes or bilateral/controlateral involvement.

M – Stage

Distant metastasis are found in about 5% of patients at diagnosis. Although they are uncommon they must be searched especially in patients with high risk factors such as nodal metastasis in the supraclavicular fossa.

Conclusions

Recent minor changes to the latest 7th edition of the UICC/AJCC cancer staging of NPC have seen primary tumor spread to the nasal cavity and oropharynx downstaged from T2a to T1, while parapharyngeal spread change from stage T2b to T2.

In both cases underestimation of the real extent of primary tumor is in our opinion a consistent risk. T3 stage does not make any correlation between degree of skull base involvement and outcome. Concerning nodal staging, retropharyngeal nodes have been incorporated into the staging system as N1 stage.

A special mention should be done for NPC recurrences where both clinical and imaging staging often tend to underestimate the real extent of the disease.

Once operated on, the pathology examination overstages many T1 to T3, thus affecting negatively the outcome of these patients. For this reason we strongly recommend re-irradiation of recurrences instead of surgery.

References

- Liao XB, Mao YP, Liu LZ, Sun Y, Wang Y; How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computer tomography? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72: 1368 – 1377
- A King, K S S Bathia; Magnetic resonance imaging staging of nasopharyngeal carcinoma in the head and neck. *World J Radiol* 2010; 28; 2(5): 159-165
- Stephen B. Edge, Carolyn C. Compton; The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Annals of Surg. Oncol* 2010; 17: 1471 – 1474
- Jun Ma, Lizhi Liu, Linglong Tang, Jingfeng Zong, Li Li; Retropharyngeal Lymph node metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma: prognostic value and staging categories. *Clin Cancer Res* March 1, 2007 13; 1445
- Snehal G. Patel, Jatin P. Shah; TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 242-258
- AJCC summary of changes from the sixth to the seventh edition on www.cancerstaging.org

CLASSIFICAZIONE TNM DEL CAVO ORALE: CONTROVERSIE E PROSPETTIVE

M. Radici, D. Crescenzi

Introduzione

il TNM è universalmente riconosciuto come il sistema di classificazione del cancro. Esso è basato sulla valutazione dell'estensione anatomica del tumore, dell'eventuale propagazione linfonodale e metastatica a distanza. Per mezzo di questi parametri si identifica una stadiazione che definisce il grado di malignità per la formulazione di un giudizio prognostico. Tale sistema fu sviluppato tra il 1943 e il 1952, da Pierre Denoix¹, chirurgo presso l'istituto Gustave-Roussy di Parigi, proponendolo, nel 1953, presso l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Nel 1968 fu pubblicata la prima edizione TNM. Nel 1959 fu istituito l'AJCC (the American Joint Committee on Cancer) che sviluppò un sistema di classificazione del cancro basato sul TNM. Nel 1982 le versioni proposte da entrambe le istituzioni, furono fuse per la quarta edizione. È il sistema di classificazione più diffuso ed è stato aggiornato più volte in stretta collaborazione tra UICC e AJCC.

Negli anni, l'esigenza clinica impose una classificazione che tenesse conto dei dati pre-operatori, fondata su parametri diagnostici clinici, il cTNM e una che considerasse i fattori post-operatori acquisiti dalla visione macroscopica e istologica del pezzo anatomico asportato, il pTNM.

Di fatto è attraverso il cTNM che si formula l'indirizzo di terapia che secondo molti, dovrebbe subire delle modifiche e delle integrazioni per il raggiungimento di un trattamento che tenga conto di più fattori, al fine di una terapia più precisa e mirata.

Numerose risultano essere le variabili che possono influenzare una classificazione che, ad oggi, non soddisfa pienamente i parametri necessari al fine di un management più appropriato in termini di diagnosi, terapia e prognosi, riguardanti il distretto testa-collo e, in particolare, i tumori del cavo orale. In generale, nella classificazione TNM non sono inclusi fattori e caratteristiche rilevanti quali la profondità di invasione,² il volume del tumore, l'infiltrazione dei margini di sezione,³ e, nella classificazione N, il numero dei linfonodi necessari per una diagnosi che determini una prognosi più idonea⁴ e la presenza di estensione extra-

Stadio			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadio IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Stadio IVb	Ogni T	N3	M0
	T4b	Ogni N	M0
Stadio IVc	Ogni T	Ogni N	M1

Tab. 2: Stadio TNM (AJCC 2010) e Grading

Grado	
GX	Grado non determinabile
G1	Ben differenziato
G2	Moderatamente differenziato
G3	Scarsamente differenziato
G4	Indifferenziato

Tab. 3: Stadio TNM (AJCC 2010) e Grading

TNM del cavo orale

La classificazione e grading TNM-AJCC (tab. 1-2) inserita nelle attuali linee guida multidisciplinari dettate dall' AIOCC-AIRO-AIOM, descrive la situazione clinica neoplastica in termini di dimensioni e coinvolgimento delle strutture contigue. Questo, di solito, lascia alla valutazione soggettiva tutte quelle situazioni intermedie che spesso vengono trattate alla luce dei risultati della letteratura. Il rischio di una diagnosi e una terapia che non sempre risponde in modo appropriato alla patologia che di volta in volta si presenta all'osservazione, è alto. La classificazione cTNM formulata secondo criteri clinici e la pTNM secondo quelli anatomo oncologici, non tengono conto di numerosi fattori che determinerebbero una stadiazione diversa da quella attuale, che spesso riunisce in classi medesime neoplasie maligne del cavo orale caratterizzate da fattori prognostici diversi. La disamina che rappresenta questa incongruenza nasce dal fatto che la realizzazione di una rete informativa multispecialistica, renderebbe possibile una più attenta analisi di un maggior numero di dati utili.

Cenni anatomici

le sedi del cavo orale possono essere distinte come segue:

- Labbro superiore:
 - prolabio
 - superficie esterna cutanea
 - superficie interna mucosa
- Labbro inferiore:
 - Prolabio
 - Superficie esterna cutanea
 - Superficie interna mucosa
- Commessura labiale
- Lingua mobile
 - Superficie dorsale
 - Margini e apice
 - Superficie ventrale
- Pavimento orale
- Anteriore
 - Laterale
 - Mucosa geniena
 - Regione retro-molare
 - Gengiva inferiore
 - Gengiva superiore
 - Palato duro.

Aspetti istologici

le neoformazioni del cavo orale possono essere riassunte in:

1. Neoplasie di origine epiteliale
 - Carcinoma epidermoidale
 - Melanoma
2. Neoplasie di origine mesenchimale
 - Fibrosarcoma
 - Istocitoma fibroso maligno
 - Angiosarcoma
 - Sarcoma
 - Rabdomiosarcoma
 - Liposarcoma

Il carcinoma squamoso rappresenta l'89% delle neoformazioni maligne del cavo orale.⁷ Il comportamento biologico di queste neoformazioni è

altamente eterogeneo e basato su molteplici fattori non considerati dal TNM che cataloga neoplasie maligne diverse nelle stesse classi, raggruppandole secondo parametri dimensionali, senza considerare le modalità peculiari di evoluzione, diffusione e metastatizzazione. Le differenze all'interno della stessa linea istologica sono numerose e importanti per determinare il comportamento prognostico e terapeutico in sede post-operatoria.

IL GRADING

La tabella 3 codifica, in quattro valori (G1-G2-G3-G4), la differenziazione cellulare del tessuto neoplastico che indica l'aggressività della neoplasia. Il valore più basso indica una alta differenziazione, quello più alto l'indifferenziazione della cellula neoplastica. Questo valore non rientra nei parametri di classificazione, pur essendo una caratteristica fondamentale, associata al coinvolgimento linfonodale. Alcuni pazienti con carcinoma orale a cellule squamose, muoiono pur avendo avuto neoplasie che erano clinicamente considerate come stadio I o II e trattate di conseguenza.^{8,9} I tumori indifferenziati, con grading G4, potrebbero essere caratterizzati da un mix cellulare difficile da classificare. La loro natura può essere stabilita attraverso tecniche di immunoistochimica per una corretta diagnosi istologica che rende possibile una adeguata scelta terapeutica.¹⁰

L'INVASIONE NEURALE

Il coinvolgimento delle strutture nervose peri-neoplastiche è un indice indipendente legato ad una prognosi infausta.^{11,12} Essa si verifica con più modalità a seconda dell'entità dell'infiltrazione.

L' invasione perineurale (IPN) è un processo distinto di diffusione di un cancro, generalmente definito come la presenza di cellule neoplastiche all'interno della guaina del nervo.^{13,14}

L'infiltrazione maligna del canale è definita positiva se la distruzione delle pareti del canale da parte delle cellule maligne è evidente nella sezione. L'invasione si definisce endoneurale quando sovrverte la struttura del nervo per tutto il suo spessore.¹⁵ È usata come criterio nella selezione dei pazienti da sottoporre ai trials che prevedono chemioterapia o radiochemioterapia post operatoria.¹⁶ Secondo studi clinici la presenza di invasione perineurale è associata allo spessore della neoplasia che appare essere predittore indipendente di recidiva locale. La percentuale di invasione perineurale aumenta all'aumentare dello spessore. Oltre i 5 mm la percentuale di infiltrazione perineurale si aggira intorno al 25% per essere assente sotto i 2 mm.¹⁷ Altro parametro sembrerebbe il diametro del nervo infiltrato. Mentre per alcuni Autori l'invasione di piccoli rami nervosi è messa in minor relazione

con una prognosi peggiore rispetto all'invasioni di rami più grandi, secondo altri non ci sarebbe una differenza significativa rispetto questo parametro pur riconoscendo la mancanza di una standardizzazione delle metodiche istologiche per una diagnosi precisa.^{13,18} La PNI come fattore predittivo di prognosi è altresì correlata a una scarsa differenziazione cellulare, alla presenza di infiltrazione linfovaskolare e diffusione linfonodale extracapsulare.¹⁹ I pazienti con diffusione linfonodale del collo hanno tre volte di più la possibilità di avere infiltrazione perineurale, rispetto a quelli che non presentano coinvolgimento linfonodale. Tale reperto e la consapevolezza del ruolo di predittore indipendente di diffusioni linfonodali laterocervicali e recidiva del collo, ci inducono a considerare che laddove la PNI risultasse positiva, la classificazione TNM dovrebbe integrare alle indicazioni terapeutiche già esistenti, delle valutazioni che potrebbero portare a considerare uno svuotamento selettivo anche nei pazienti per i quali attualmente non è previsto.²⁰

LINFOANGIOINVASIVITÀ

L'importanza della linfoinvasività rispetto alla diffusione linfonodale e alla metastatizzazione in varie tipologie di tumori solidi, è da tempo riconosciuta.²¹ Una attenzione particolare va focalizzata rispetto al ruolo dell'invasione vascolare. La difficoltà di riconoscimento dei vasi linfatici rispetto ai vasi venosi è data dall'uso di tecniche standard che non rendono agevole la loro distinzione e quindi il significato che ne consegue come indici predittivi prognostici distinti.²² Nuove tecniche immunoistochimiche sono oggi a disposizione per poter far fronte a questo problema rendendo riconoscibili i vasi linfatici.²³ In generale possiamo affermare che la linfoinvasività è messa in stretta correlazione con la diffusione linfonodale metastatica²⁴ mentre la invasività dei vasi venosi sembrerebbe associata alla modalità di invasione, alla recidiva neoplastica e alla sopravvivenza²⁵. Il grading, inteso come indice di aggressività, dovrebbe essere associato alla capacità di infiltrazione vascolare più o meno spiccata di un tumore rispetto ad un altro. L'angioinvasività prevede la capacità delle cellule tumorali di rompere le interconnessioni esistenti tra cellule che compongono la parete dei vasi, molto più tenaci e multi stratificate, rispetto a quelle che compongono la parete linfatica. I dati riguardo il tema dell'invasività linfovaskolare sono molti, ma tendono a non riconoscere la distinzione che esiste tra le due entità anatomiche e la relativa modalità di infiltrazione. Ciononostante dobbiamo riconoscere il ruolo che questi fattori assumono rispetto la formulazione di un indirizzo diagnostico terapeutico corretto.

ESTENSIONE EXTRACAPSULARE

Quando la presenza di cellule neoplastiche nel contesto di un linfonodo si estende oltre la capsula che lo avvolge, siamo in presenza di una estensione extracapsulare (ECS). Tale estensione può essere macroscopica e microscopica. L'incidenza della ECS è associata ai linfonodi di maggiori dimensioni. Ma questo non esclude la sua presenza anche in linfonodi di dimensioni più ridotte (<10mm).²⁶ Tale reperto istologico viene messo in associazione con la riduzione dei tassi di sopravvivenza, con l'aumento delle recidive loco regionali e metastasi a distanza.²⁷ L'aumento del numero di linfonodi positivi per ECS ha un significato prognostico maggiormente sfavorevole rispetto al coinvolgimento di un singolo linfonodo.²⁸

LO SPESSORE DELLA LESIONE

Come già brevemente trattato lo spessore della lesione risulta essere un parametro della profondità di invasione e rappresenta un indice per la previsione di coinvolgimento linfonodale e la sopravvivenza a lungo termine.²⁹ Esso viene calcolato in sede istopatologia misurando con un microtomo, il tessuto coinvolto dalla neoplasia escludendo accumuli di fibrina e qualsiasi materiale di degradazione tissutale presente sulla lesione. Molti degli studi condotti sul campo determinano il cutoff dello spessore che prevede come range dai 2 ai 5 mm.^{30,31,32,33} Studi retrospettivi dimostrano che in pazienti T1-T2-T3 / N0 trattati con svuotamento laterocervicale sono state trovate significative differenze quando è stato usato un cutoff di 2 mm, per diffusione linfonodale e sopravvivenza a lungo termine.³⁴ L'aumento dello spessore implica un coinvolgimento vascolare, linfatico e neuronale che peggiorano la prognosi in termini di incidenza delle recidive locali e metastatizzazione.

I MARGINI DI SEZIONE

La significatività dei margini di sezione sulla prognosi a distanza risulta estremamente importante nel caso dei tumori T1-T2 in cui la positività istologica dei limiti di exeresi, comporta una incidenza di recidiva su T del 56% e un peggioramento della prognosi in termini di sopravvivenza a lungo termine.³⁵

Pianificare con cura un'intervento che presupponga una resezione su tessuto sano e combinarlo con i trattamenti adiuvanti convenzionali, è associato ad un'alta probabilità di controllo delle recidive locali nonché il miglioramento della prognosi a distanza.³⁶

Tale valore risulta di preminente importanza nel caso dei tumori di piccole dimensioni in cui la prognosi a distanza è principalmente influenzata dalla ripresa di malattia sul focolaio neoplastico principale essendo molto bassa l'incidenza di metastasi linfatiche satelliti.

Fattori chimici

TABACCO

Il fumo di tabacco contiene circa 4000 sostanze chimiche diverse ed è molto difficile conoscere i meccanismi delle 50 molecole considerate cancerogene. Tra queste esistono agenti sia iniziatori (benzopirene, benzantracene, nitrosamine) che promotori (pirene, naftalene). Disciolti nel fumo si trovano inoltre anche altri agenti capaci di effetti addizionali nocivi, come il rinforzo dell'assorbimento locale dei carcinogeni. Fumare aumenta in modo significativo il rischio di morte per cancro del cavo orale. I pazienti non fumatori affetti da tumori HPV correlati hanno un notevole miglioramento del tasso di sopravvivenza rispetto a quelli con tumori non HPV correlati e pazienti fumatori con tumori HPV correlati. L'uso del tabacco sembra essere l'indicatore prognostico più importante in termini di sopravvivenza a lungo termine³⁷. Al fumo di sigaretta è stato associato un aumento del tasso di complicanze post chirurgiche. L'efficacia del trattamento radioterapico risulta inferiore nei pazienti che continuano a fumare.

L'ALCOOL

Per quanto riguarda l'alcool, esiste un rapporto definito tra un suo consumo protratto e cancro del cavo orale.

L'alcool agisce con un meccanismo probabilmente duplice: come agente promotore cancerogeno sull'epitelio della mucosa orale ed attraverso un'azione più generale, indiretta, mediata dall'epatopatia alcolica, che induce uno stato dismetabolico carenziale, una depressione immunitaria, deficienze nutrizionali, ecc.

E considerato un fattore in diretto rapporto con la diminuzione della sopravvivenza a lungo termine.

In merito all'azione congiunta di fumo ed alcool, esistono numerosi studi che confermano come la loro combinazione determini un reciproco potenziamento degli effetti dannosi, agendo l'alcool da promotore principale ed il tabacco da iniziatore principale. Peraltro, tutte le casistiche portano a considerare che il 75% dei tumori del cavo orale sono da addebitare all'azione congiunta di alcool e tabacco.^{38,39}

Fattori biologici

VIRUS

Il ruolo ontogenetico dei virus è un crescente campo di studio. L'HPV e l'Herpes Virus sono stati riconosciuti importanti nel ruolo di agenti cau-

sali. Tra i papilloma virus, il più comune ritrovato nelle lesioni cancerose è l'HPV-16, dimostrato nel 90-95% dei casi, seguito da HPV-18, 31 e 33. Molti studi hanno dimostrato una prognosi migliore, in termini di sopravvivenza a lungo termine, negli HPV correlati.

L'Herpes simplex 1 è stato messo in relazione a questa patologia. Alti livelli di IgG e IgM nei pazienti affetti da cancro orale, metterebbero i due valori in relazione. Uno studio su popolazione avrebbe dimostrato l'aumento di cancro orale nei pazienti HPV positivi e in individui fumatori di sigarette.⁴⁰ Anche Epstein-Barr virus (EBV) e citomegalovirus sono riportati come fattori di rischio.^{41,42}

La tipologia di rischio alla quale sono soggetti pazienti affetti da carcinoma HPV correlato, si traduce attraverso importanti differenze rispetto a carcinomi da esso indipendenti:

- il grading è caratterizzato tipicamente da carcinomi ben differenziati
- la risposta alla radio e chemioterapia o a strategie immunostimolanti
- aumento della sopravvivenza a lungo termine
- i pazienti HPV correlati hanno meno possibilità di decesso e un basso rischio di recidiva⁴³

L'associazione di più virus caratterizzerebbe la neoplasia di fattore prognostico peggiore rispetto alla sola presenza di HPV, creando di fatto, un parametro di interdipendenza nella genesi tumorale, nella terapia e prognosi. La diagnosi di HPV attraverso il rilevamento della P16 (espressione genica della presenza del HPV) fatta con l'ausilio dell'ultrasonografia e FNA, potrebbe far ipotizzare un'uso routinario della metodica, portando a diagnosi pre operatoria e quindi alla formulazione di un cTNM che inevitabilmente verrebbe influenzato.⁴⁴

Il trattamento primario radioterapico e chemio radioterapico⁴⁵ risulta essere caratterizzato da una sopravvivenza a lungo termine maggiore e in molti casi sovrapponibile, rispetto al trattamento che prevede la chirurgia come primo atto terapeutico, eventualmente associato a terapia chemioterapica e/o radiante⁴⁶. In contrapposizione a tale dato possiamo affermare che il trattamento radioterapico (MRTI) per carcinoma HPV correlati, seppur con grandi variabili,⁴⁷ risulta essere la terapia appropriata secondo molti Autori^{48,49,50,51}.

SIFILIDE E CANDIDA

Le dimostrazioni in letteratura non sono molte. Alcuni studi dimostrano la positività sierologica in 6 e 19% di individui affetti da cancro della lingua.⁵² Anche se dimostrata, l'associazione della candida a lesioni precancerose, sarebbe ancora oggi oggetto di discussione.

Fattori molecolari

Numerosi fattori molecolari sono messi in relazione con le recidive a breve termine e diffusioni a distanza delle neoplasie maligne del cavo orale.⁵³ I marcatori molecolari potrebbero contribuire a caratterizzare una malattia maligna, migliorare la comprensione delle variazioni del decorso clinico dei singoli pazienti e stimare, o addirittura influenzare, la prognosi. La ricerca dimostra un'attenzione verso molecole che acquistano sempre maggiore significato e che dimostrano una interrelazione con il comportamento biologico delle neoplasie. Molti sono gli studi che ne definiscono i ruoli e che ricercano in modo sempre più dettagliato le loro relazioni e interrelazioni come indicatori indipendenti o dipendenti dalla presenza di altri cofattori. I multiformi aspetti e coinvolgimenti rendono ancora difficile l'interpretazione per una applicazione clinica.

EGFR

Il Recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) è un recettore tirosina chinasi legato alla membrana che regola molte funzioni cellulari, compresa la proliferazione, differenziazione e la sopravvivenza. Normalmente, EGFR è espressa a livelli bassi sulla superficie della maggior parte delle cellule. Un alterata EGFR è un segno distintivo di carcinogenesi.

CYCLIN D1

Ciclina D1 (CCND1) è un regolatore proto-oncogene e la proteina chiave nel passaggio dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare. L'aumento di livelli di espressione CCND1 sono stati trovati nel cancro del cavo orale, probabilmente a causa dell'amplificazione del suo gene. È associato a una prognosi peggiore.

RAS GENE

La famiglia genica ras comprende proto-oncogeni che sono noti per partecipare al regolamento della crescita cellulare, al segnale trasduzione e alla migrazione. I membri della umana famiglia oncogene ras sono H-ras, K-ras e N-ras. Il ras e PI3K-AKT svolgono un importante ruolo nel mantenimento della carcinogenesi e della crescita tumorale. Comprende la diminuzione dell'espressione di geni oncosoppressori, come p16. Molti degli alleli mutanti sono principalmente connessi a risultati clinici negativi e limitate opzioni terapeutiche.

PI3K

È un lipide kinasi. Esso regola i percorsi di segnalazione inclusi la proliferazione cellulare, differenziazione, adesione e apoptosi.

STAT3

Trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione (STAT) sono fattori di trascrizione citoplasmatici rilevati nei tumori solidi.

VEGF

Non è solo il più importante fattore responsabile dell'angiogenesi, ma stimola anche la permeabilità vasale, la crescita delle cellule endoteliali e la proliferazione. Ha una complessa azione rientrando in molti processi biologici. In relazione al carcinoma orale è riconosciuto da alcuni come un predittore prognostico. Coinvolto nei processi di angiogenesi e quindi nella diffusione tumorale.

CADERINE

Sono molecole di adesione cellulare che svolgono un ruolo nel mantenimento dell'integrità epiteliale tanto quanto quella tra epitelio e mesenchima. L'assenza o la diminuzione della sua espressione sembrerebbe correlata con caratteristiche tumorali più invasive, alla positività dei linfonodi cervicali e a una peggiore prognosi di sopravvivenza.

METALLOPROTEINASI

Proteinasi extracellulari capaci di ledere il tessuto peri cellulare tumorale, promuove l'invasione e la metastatizzazione.

DF3 EPITOPO

Fattore legato a una peggiore prognosi, è una proteina che funziona come un oncogene attraverso la interazione con beta-catenine.

Attualmente il fattore di crescita EGFR è messo in relazione con gli antigeni nucleari delle cellule proliferanti (PCNA), anticorpi anti apoptosi (P 53), fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e D2-40 anticorpi monoclonali (Mab). Esso sembra avere una relazione con una alta tendenza alla disseminazione linfonodale, insieme agli anticorpi D2-40. Anticorpi usati per diagnosticare la linfoinvasività neoplastica. Essi sono considerati predittori indipendenti.⁵⁴ Molti sono ancora i fattori considerati "biomarkers" molecolari da studiare per confermarne o scartarne il ruolo di predittori o indici di maggiore o minore malignità.

Considerazioni sulla stadiazione cTNM, pTNM e aspetti radiologici

Le problematiche prodotte dalla classificazione dei tumori del cavo orale, sono ben note a quanti si occupano della oncologia della testa e del collo.

La classificazione, infatti, dovrebbe “creare” raggruppamenti omogenei di casi caratterizzati da un comune livello di gravità, misurato da un certo numero di fattori prognostici.

La conoscenza ed il numero di tali fattori è variato e continua a variare nel corso degli anni, così come è mutevole l’influenza dei suddetti fattori nel determinare la prognosi.

È naturale che tale variabilità e anche la difficoltà di assegnare un reale valore ai singoli fattori, continui a creare problematiche sempre nuove e sempre crescenti perplessità circa il reale valore prognostico degli attuali criteri di classificazione anatomo-oncologica.

A ciò si aggiunga come il grado di attribuzione di T abbia diverso significato a seconda della sede del tumore, della contemporanea presenza di adenopatie cervicali (numero, sede, dimensioni, fissità, controlateralità) e delle possibilità terapeutiche applicabili (condizioni generali del paziente). Appare chiaro come le opzioni terapeutiche debbano fare i conti con la complessità anatomica del cavo orale che contiene formazioni e strutture varie in un contesto spaziale angusto ed accidentato, per di più soggetto a variazioni anatomiche cospicue. Alcune di queste variabili sono congenite, come i rapporti dimensionali assoluti e relativi delle varie componenti (ampiezza della cavità, microstomia, macroglossia, conformazione dentaria); altre sono acquisite con l’età o per patologie pregresse o concomitanti (atrofia dei bordi gengivali, presenza di protesi, pregressi interventi indorali, ecc.).

Ne deriva pertanto che la programmazione della terapia, deve di necessità tenere conto del significato della classificazione di quel tumore, in relazione alle condizioni individuali del paziente.

Nel caso dei tumori del cavo orale classificabili come T1-T2, la suddivisione dei fattori di rischio, in intrinseci ed estrinseci, assume significato del tutto particolare.

Tra i fattori estrinseci (legati cioè all’ospite), l’età, le condizioni generali del paziente e la valutazione del performance status, non assumono quasi mai il significato di una rinuncia alla terapia del tumore.

I tumori di piccole dimensioni, possono essere infatti trattati con approcci terapeutici limitati, il più delle volte monomodali, e, come tali, sopportabili anche da malati con condizioni generali non impeccabili.

È pur vero, tuttavia, che di fronte ad un significativo aumento del “rischio” anestesilogico e chirurgico, la possibilità di trattare molti tumori T1-T2 con radioterapia, avendo i medesimi risultati a distanza della chirurgia, può far propendere l’opzione terapeutica verso un trattamento fisico d’emblée.

Tra i fattori intrinseci al tumore, l’articolazione del giudizio prognostico delle neoplasie del cavo orale, deve di necessità far riferimento a molteplici aspetti genericamente correlati al T, all’N e all’M.

È esperienza comune, infatti, che il comportamento del tumore, la sua responsività alla terapia e, quindi, in definitiva, il risultato terapeutico ottenibile, possano essere condizionati da più fattori come la sede di esordio del tumore.

Nel caso di lesioni iniziali (T1-T2) è nota una peggiore prognosi a distanza nelle lesioni ad esordio nel cavo orale posteriore (trigono retro-molare; pavimento postero-laterale) rispetto a quelle della porzione anteriore (pavimento orale anteriore; mucosa labiale inferiore; orletto gengivale anteriore). Tale osservazione viene suffragata da una differenza della percentuale di sopravvivenza bruta a 5 anni (45% Vs 62%).

Gli indici prognostici a distanza, valutati per ogni singola zona, nel confermare tale differenza, prospettano, altresì la possibilità di trattamento monoterapico per i tumori del segmento anteriore del cavo orale, mentre per le lesioni più dorsali, si renderebbe preferibile un approccio più aggressivo che preveda l'impiego di terapie combinate.

Vi è peraltro da sottolineare che la valutazione comparativa fra i tumori del pavimento orale anteriore e quelli del pavimento orale posteriore, veda questi ultimi penalizzati sul piano dei risultati terapeutici in relazione ad una più difficile e tardiva diagnosi e ad una meno facile aggredibilità terapeutica.

Nel caso in cui un tumore T1-T2 del pavimento orale posteriore dimostri una iniziale evoluzione verso il solco amigdalo-glosso, la prognosi peggiora ulteriormente con “caduta” degli indici di sopravvivenza al follow-up del 20-30%.

A tal proposito va considerato come anche da casistiche strettamente radioterapiche, risulta una peggiore sopravvivenza nel caso di tumori ad esordio dorsale e con infiltrazione profonda del pavimento orale posteriore. La percentuale di recidiva/persistenza di malattia è in tali casi molto alta (circa il 75% dei casi) e di tali recidive, solo una esigua percentuale risulta suscettibile di efficace rattrappage terapeutico.

Attualmente gli strumenti radiologici di cui ci si avvale per la diagnosi di neoplasie del cavo orale, constano di apparecchiature ben conosciute: TC, FDG-PET, RM ed ultrasonografia che, nella pratica clinica, assolvono singolarmente o in combinazione variabile il ruolo diagnostico pre operatorio. La classificazione cTNM si avvale di tali strumenti per stadiare una neoplasia maligna; una classificazione che spesso risulta non completa e deficitaria di considerazioni riguardo i fattori precedentemente trattati e l'interrelazione che tra questi può intercorrere. La diagnosi e la caratterizzazione di una neoplasia maligna del cavo orale risulta spesso imprecisa e ricca di lacune, colmate parzialmente e in modo incompleto da un pTNM che non considera fattori prognostico terapeutici che possono essere in grado di dare una risposta opportuna al paziente. La definizione

del grado di estensione locale e loco-regionale del tumore, di fatto, è possibile soltanto nei casi trattati con terapia chirurgica.

La disponibilità del pezzo operatorio consente infatti la valutazione dei margini di sezione, del livello di infiltrazione, del numero, della sede e del tipo di metastasi linfatiche e delle embolizzazioni linfatiche e/o ematiche da parte del tumore.

Di estrema importanza risulta l'analisi della embolizzazione dei vasi linfatici compresi tra tumore ed aree linfatiche ed anche l'embolizzazione dei vasi ematici (condizione questa dal significato prognostico ancora incerto).

È indubbio che il tropismo vascolare del tumore esponga ad un superiore rischio di metastatizzazione a distanza.

In tal ambito, l'espressione oncogenica della Ciclica D1 nelle cellule del carcinoma epidermoidale del cavo orale, si correlerebbe ad una spiccata tendenza metastatica del tumore attraverso una massiva embolizzazione vascolare e perineurale e, in definitiva, con un peggioramento prognostico considerevole pur dopo impegnativi protocolli multimodali. Tali dati sono ancor più evidenti nel caso delle lesioni T1-T2 in cui l'aggravamento prognostico è più chiaramente evidenziabile rispetto alle lesioni di maggior volume (T3-T4). Simili risultati sono evidenziabili nei casi con espressione della proteina tumorale Matrice Metalloproteinasi.

Il cTNM, per la nostra esperienza, si avvale di una strumentazione che non sempre delinea correttamente i caratteri di una diffusione linfonodale spesso misconosciuta o sottostimata. I caratteri dimensionali e colliquativi centrali dei linfonodi non sono parametri sufficienti alla caratterizzazione dei vari quadri clinici.

Così possiamo affermare riguardo l'M che spesso si avvale unicamente di un Rx torace in seguito al quale si considera l'opportunità di praticare una Tc o FDG-PET. Possibilità diagnostiche che passano attraverso l'uso di metodiche meno costose (ultrasonografia e biopsia con ago sottile) e più precise in termini dimensionali e di caratterizzazione della neoplasia, restano una possibilità diagnostica che può mutare la formulazione di un cTNM, arricchendola significativamente. Queste metodiche sono operatore-dipendenti e quindi non sempre praticabili. Il significato di una diffusione linfonodale cervicale resta l'elemento determinante l'indirizzo terapeutico. Solo nel tempo post-operatorio il pTNM definisce lo stadio della malattia prendendo in considerazione il numero dei linfonodi, la loro dimensione e il lato della metastatizzazione, lasciando da parte fattori che determinerebbero un assesment idoneo. Fattori che spesso determinano l'escursus di una patologia neoplastica come il numero dei linfonodi esaminati di volta in volta dai servizi istopatologia⁴ e il numero delle sezioni del linfonodo esaminato, che determina l'esclusione di una

micrometastasi. Con l'uso delle tecniche convenzionali, la micrometastatizzazione viene diagnosticata in circa il 20% dei pazienti classificati pN0.⁵⁵ La metodica che rende possibile stabilire lo stato linfonodale rimane indeterminata, così come l'esame istopatologico, l'immunoistochimica e le tecniche molecolari. Appare chiaro, dalla trattazione precedente, che i numerosi fattori da considerare sono totalmente esclusi dalla valutazione per la stadiazione.

Per quanto riguarda la diagnosi e la formulazione del cT ci troviamo di fronte a delle difficoltà tecniche e legate all'operatore che dovrebbero essere considerate al fine di una pianificazione diagnostica ripetibile. Caratterizzare la neoformazione risulta spesso difficile per una mancanza della chiarezza d'immagine o di artefatti che difficilmente possono essere esclusi. Il coinvolgimento della mucosa, le dimensioni effettive della massa e l'entità dell'eventuale infiltrazione delle strutture limitrofe, sono parametri attraverso i quali si decide l'operabilità. Tenendo conto dei vari aspetti che rendono possibile la terapia chirurgica, l'integrazione di più esami al fine di una imaging esaustiva non è codificata. L'invasione di strutture limitrofe non è sempre diagnosticabile prima dell'intervento chirurgico che talvolta richiede tempi lunghi per essere eseguito. La non appropriatezza dell'esame eseguito rende spesso l'iter diagnostico troppo lungo, rendendo difficile e alcune volte inappropriato un intervento chirurgico. La scelta di un esame diagnostico d'immediata esecuzione a favore di un intervento più tempestivo, potrebbe migliorare la prognosi.

Bibliografia

1. Denoix PF. Nomenclature classification de cancers. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1952;7:743–748.
2. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Oral Medicine Section, University of Turin, Clinica Odontostomatologica, Sezione di Patologia e Medicina Orale, Corso Dogliotti 38, 10126 Torino, Italy. monica.pentenero@unito.it Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. Head Neck. 2005 Dec;27(12):1080-91.
3. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Oral Diseases Unit, University of Liverpool School of Dentistry, UK. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. Oral Oncol. 1999 May;35(3):257-65.
4. Köhler HF, Kowalski LP How many nodes are needed to stage a neck? A critical appraisal. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 May;267(5):785-91. Epub 2009 Nov 11. Department of Head and Neck Surgery, Otolaryngology, Hospital A C Camargo, Rua Santana, 142 sala 42/43, 18130-555 São Roque, SP, Brazil. hkohler75@uol.com.br
5. J.A. Woolgara,*, S.N. Rogersb, D. Loweb, J.S. Brownb, E.D. Vaughanb. a)Oral Pathology Laboratory, Liverpool University Dental Hospital, Pembroke Place, Liverpool L3 5PS, UK b)Regional Centre for Maxillofacial Surgery, University Hospital Aintree, Lower Lane, liverpool L9 7AL, UK. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread 27 May 2002
6. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M Jr, Suárez C, Van der Poorten V, Hermans R, Rodrigo JP, Devaney KO, Ferlito A. Head_Neck_ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer .2010 Dec;32(12):1693-711.
7. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National CancerDatabase report on cancer of the head and neck: 10-year update. Head Neck 2009;31:748–758
8. Lindenblatt Rde C, Martinez GL, Silva LE, Faria PS, Camisasca DR, Lourenço Sde Q. Oral squamous cell carcinoma grading systems—analysis of the best survival predictor.J Oral Pathol Med. 2012 Jan;41(1):34-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01068.x. Epub 2011 Sep 8.Pathology Graduate Program, Fluminense Federal University, Niterói, Brazil.
9. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J Dent Res 1987; 95:229–49.
10. Carbone A, Gloghini A, Rinaldo A, Devaney KO, TubbsR, Ferlito A. True identity by immunohistochemistry and molecular morphology of undifferentiated malignancies of the head and neck. Head Neck 2009;31:949–961.
11. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;97:423–431

12. D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, et al. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head Neck* 2009;31:618–624.
13. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 009;115:3379–3391
14. Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A, Allavena P. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:77–82
15. NA Agni¹, GSV Prasad¹, RM Borle¹, S Shukla², S Grover², S Korde². Assessment of perineural infiltration and spread of oral squamous cell carcinoma: A clinicohistopathologic study. ¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sharad Pawar Dental College, Sawangi (Meghe), Wardha, Maharashtra, India. ² Department of Pathology, Sharad Pawar Dental College, Sawangi (Meghe), Wardha, Maharashtra, India 5-May-2010
16. Bernier J, Dumenige C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–1952
17. Treatment for T1-2 Oral Squamous Cell Carcinoma with or Without Perineural Invasion: Neck Dissection and Postoperative Adjuvant Therapy. Shyh-Kuan Tai, MD1,2,3, Wing-Yin Li, MD4, Muh-Hwa Yang, MD2,5, Shyue-Yih Chang, MD1,2, Pen-Yuan Chu, MD2, Tung-Lung Tsai, MD2, Yi-Fen Wang, MD2, and Peter Mu-Hsin Chang, MD2,5. 1Department of Otolaryngology, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan; 2Department of Otolaryngology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; 3Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan; 4Department of Pathology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; 5Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan
18. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006;42:229–39
19. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncol.* 2011 Nov;47(11):1005–10. Epub 2011 Aug 23. Department of Oncology and Diagnostic Sciences, University of Maryland Dental School, 650 West Baltimore Street, 7-North, Baltimore, MD 21201, USA.
20. Tai SK, Li WY, Yang MH, Chang SY, Chu PY, Tsai TL, Wang YF, Chang PM. Treatment for T1-2 oral squamous cell carcinoma with or without perineural invasion: neck dissection and postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jun;19(6):1995–2002. Epub 2011 Dec 28. Department of Otolaryngology, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan. sktai@vghtpe.gov.tw
21. Algaba F. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol (United States)* 2006;367–71
22. Hashizume S, Nagayasu T, Hayashi T, Hidaka S, Tsuchiya T, Tagawa T, et al. Accuracy and prognostic impact of a vessel invasion grading system for stage I Anon-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Ireland)* 2009;363–70

23. Saad RS, Kordunsky L, Liu YL, Denning KL, Kandil HA, Silverman JF. Lymphatic microvessel density as prognostic marker in colorectal cancer. *Mod Pathol* (United States) 2006;1317–23
24. Jones HB, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol* (England)2009;10–5
25. Michikawa C, Uzawa N, Kayamori K, Sonoda I, Ohyama Y, Okada N, Yamaguchi A, Amagasa T. Clinical significance of lymphatic and blood vessel invasion in oral tongue squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2012 Apr;48(4):320-4. Epub 2011 Dec 16. Maxillofacial Surgery, Maxillofacial Reconstruction and Function, Division of Maxillofacial and Neck Reconstruction, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. c-michikawa.mfs@tmd.ac.jp
26. Ghadjar P, Schreiber-Facklam H, Gräter R, Evers C, Simcock M, Geretschläger A, Blumstein NM, Zbären P, Zimmer Y, Wilkens L, Aebbersold DM. Quantitative analysis of extracapsular extension of metastatic lymph nodes and its significance in radiotherapy planning in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1127-32. Epub 2009 Aug 3. Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University Hospital, and University of Bern, Freiburgstrasse, 3010 Bern, Switzerland.
27. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread: a significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer*. 2001;92:3030–3036.
28. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. The Bobby R. Alford . *Cancer*. 2003 Mar 15;97(6):1464-70. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. Department of Otorhinolaryngology and Communicative Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030, USA
29. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck*. 2005 Dec;27(12):1080-91. Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Oral Medicine Section, University of Turin, Clinica Odontostomatologica, Sezione di Patologia e Medicina Orale, Corso Dogliotti 38, 10126 Torino, Italy. monica.pentenero@unito.it
30. Po Wing YA, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma—a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;24:513–520.
31. Lim SC, Zhang S, Ishii G, et al. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clin Cancer Res* 2004;10 (1 Pt 1):166–172.
32. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:472–476.
33. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003;39:386–390.

34. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345–350.
35. Iseli TA, Lin MJ, Tsui A, Guiney A, Wiesenfeld D, Iseli CE. J. Are wider surgical margins needed for early oral tongue cancer? *Laryngol Otol.* 2012 Mar;126(3):289-94. Epub 2012 Jan 19.
36. McMahon JD, Devine JC, Wong LS, Wales C, Smith M, James A, Jampana R, McLellan D. Anatomical surgical planning for oral and oropharyngeal primary carcinoma combined with adjuvant treatment where indicated is associated with improved local control. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Mar 14. [Epub ahead of print] Southern General Hospital, 1345 Govan Road, G51 4TF Glasgow, United Kingdom.
37. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122:2656–2664.
38. David Schottenfeld^{1,2} and Jennifer L. Beebe-Dimmer^{1,3} Departments of Epidemiology, 1 Internal Medicine, 2 and Urology, 3 School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109-2029. *Annu. Rev. Public Health* 2005. 26:37–60.
39. Hari Ram, Jayanta Sarkar, Hemant Kumar Rituraj Konwar, M. L. B. Bhatt, Shadab Mohammad. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *J. Maxillofac. Oral Surg.* (Apr-June 2011) 10(2):132–137.
40. Starr JR, Daling JR, Fitzgibbons ED, Madeleine MM, Ashley R, Galloway DA, Schwartz SM (2001) Serologic evidence of herpes simplex virus 1 infection and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Res* 61(23):8459–8464.
41. Jalouli J, Ibrahim SO, Sapkota D, Jalouli MM, Vasstrand EN, Hirsch JM, Larsson PA. Presence of human papilloma virus, herpes simplex virus and Epstein-Barr virus DNA in oral biopsies from Sudanese patients with regard to toombak use. *J Oral Pathol Med.* 2010 Sep;39(8):599-604.
42. Jalouli J, Jalouli MM, Sapkota D, Ibrahim SO, Larsson PA, Sand L. Department of Surgical Sciences, Oral and Maxillofacial Surgery, Medical Faculty, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden. Human papilloma virus, herpes simplex virus and Epstein Barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res.* 2012 Feb;32(2):571-80.
43. Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, Lo Muzio L, De Rosa G, Bufo P. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer.* 2011 Mar 29;6:4. Department of Surgical Sciences, Section of Anatomic Pathology, 'S. Maria Goretti' Hospital–Latina–Italy. angelasantoro1@hotmail.it.
44. Jakscha J, Zlobec I, Storck C, Obermann EC, Tornillo L, Terracciano LM, Fischer CA. The clinical impact of p16 status in fine-needle aspirates of cervical lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 May 16. [Epub ahead of print] Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital, Petersgraben 4, 4031, Basel, Switzerland.
45. Lassen P. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):371-80. Epub 2010

- May 20. Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital, DK-8000 Aarhus C, Denmark. pernille@oncology.dk
46. Crombie AK, Farah C, Tripcony L, Dickie G, Batstone MD. Maxillofacial Unit, Royal Brisbane & Women's Hospital, Butterfield Street, Herston, Qld 4029, Australia; The University of Queensland, School of Dentistry, Brisbane, Qld 4000, Australia; The University of Queensland, Centre for Clinical Research, Herston, Qld 4029, Australia. Primary chemoradiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012 Apr 18.
47. Rautava J, Kuuskoski J, Syrjänen K, Grenman R, Syrjänen S. Department of Oral Pathology and Oral Radiology, Institute of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Turku, Lemminkäisenkatu 2, FIN-20520 Turku, Finland. jaana.rautava@utu.fi HPV genotypes and their prognostic significance in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Virol.* 2012 Feb;53(2):116-20. Epub 2011 Dec 15.
48. de Jong MC, Pramana J, Kneijens JL, Balm AJ, van den Brekel MW, Hauptmann M, Begg AC, Rasch CR. Department of Experimental Oncology, The Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1066CX Amsterdam, The Netherlands. HPV and high-risk gene expression profiles predict response to chemoradiotherapy in head and neck cancer, independent of clinical factors. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):365-70. Epub 2010 Mar 24.
49. Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, Noack F, Schild SE, Thorns C. Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol.* 2011 Oct;187(10):626-32. doi: 10.1007/s00066-011-1139-8. Epub 2011 Sep 19. Department of Radiation Oncology, University of Lubeck, Germany. rades.dirk@gmx.net
50. Lill C, Kornek G, Bachtary B, Selzer E, Schopper C, Mittlboeck M, Burian M, Wrba F, Thurnher D. *Wien Klin Wochenschr.* Survival of patients with HPV-positive oropharyngeal cancer after radiochemotherapy is significantly enhanced. 2011 Apr;123(7-8):215-21. Epub 2011 Mar 30. Department of Otorhinolaryngology, Medical University of Vienna, Austria.
51. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, Waldron J, Ringash J, Irish J, Cummings B, Siu LL, Kim J, Weinreb I, Hope A, Gullane P, Brown D, Shi W, O'Sullivan B. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):276-83. Epub 2010 Oct 13. Department of Radiation Oncology, Princess Margaret Hospital/University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.
52. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics-2002. *CA Cancer J Clin* 55(2):74-108
53. de Aguiar AF Jr, Kowalski LP, de Almeida OP. Clinicopathological and immunohistochemical evaluation of oral squamous cell carcinoma in patients with early local recurrence. *Oral Oncol.* 2007 Jul;43(6):593-601. Epub 2006 Oct 25. Department of Oral Pathology and Semiology, School of Dentistry of Piracicaba, University of Campinas, Av. Limeira 901, Cx. Postal 52, 13414-018 Piracicaba/SP, Brazil. famana-jas@yahoo.com.br
54. Sarkis SA, Abdullah BH, Abdul Majeed BA, Talabani NG. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in oral squamous cell carci-

noma in relation to proliferation, apoptosis, angiogenesis and lymphangiogenesis. Head Neck Oncol. 2010 Jun 25;2:13. Department of Oral Pathology and Medicine, College of Dentistry, University of Sulaimani, Iraq.

55. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Nakashiro K, Hamakawa H. Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265:1147–1153.

TNM CLASSIFICATION OF THE ORAL CAVITY: CONTROVERSIES AND PERSPECTIVES

M. Radici, D. Crescenzi

Introduction

TNM system is the classification of cancer universally recognized. It's based on the assessment of anatomic extent of tumor (T), nodal (N) and distant metastases (M). These parameters identify the staging, to define the degree of malignancy for the formulation of a prognostic judgment. This system was developed between 1943 and 1952, by Pierre Denoix,¹ surgeon at the Gustave-Roussy Institute of Paris, proposing in 1953 at the 'UICC (Union Internationale Contre le Cancer). In 1968 was published the first edition of TNM. The AJCC was established in 1959 (the American Joint Committee on Cancer) and also developed a classification system of cancer based on TNM. In 1982, the versions offered by both institutions were cast for the fourth edition. It is the classification system most widely employed and has been updated several times in close cooperation between the UICC and AJCC. Over the years, the clinical needs imposed a classification which considers the pre-operative data, based on clinical diagnostic parameters, the c TNM and one who considers the factors obtained from post-operative histological exam and macroscopic examination of the anatomical specimen removed, the pTNM. In fact cTNM establishes the address of therapy, which according to many, should be subjected to changes and additions to the achievement of a treatment which should consider several factors, to purpose of a more precise and targeted therapy. Many variables can influence a classification that, to date, does not fully meet the required parameters to a more appropriate management in terms of diagnosis, therapy and prognosis, in head and neck cancer, and, particularly, in oral cancer. In the TNM classification are not included relevant characteristics where the depth of invasion,² tumor volume, surgical margin infiltration,³ and, in N classification, the number of nodes required for a diagnosis that determines a most appropriate prognosis⁴ and the extra capsular spread. This last feature should be incorporated in the pTNM classification, given its evident inverse association with disease control. Even microscopic extracapsular spread is of paramount importance and should be evaluated especially in small-volume metastatic disease.^{5,6} There are many factors that broaden the discussion and controversy born around a classification that, in view

Primary tumor (T)		Regional lymph nodes (N)	
TX	Primary tumor cannot be assessed	Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	N0	No regional lymph node metastasis
Tis	Carcinoma in situ	N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension	N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension; or in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension	N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
T3	Tumor more than 4 cm in greatest dimension	N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
T4a	Lip Tumor invades through cortical bone, inferior alveolar nerve, floor of mouth, or skin of face (ie, chin or nose)* Oral Cavity Tumor invades through cortical bone, into deep _extrinsic_ muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus), maxillary sinus, or skin of face	N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
T4b	Tumor involves masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases internal carotid artery	N3	Metastasis in a lymph more than 6 cm in greatest dimension
			Distant metastasis
		Mx	Distant metastasis cannot be assessed
		M0	No distant metastasis
		M1	Distant metastasis

Tab. 1: TNM (AJCC 2010)

of new discoveries and additions to oncology issues, should consider factors that are increasingly important for the diagnosis and therapy, recognized to be indicators of long-term survival, recurrence and lymph node spread. After a discussion about the recent updates of the classification, we will talk about the points which, in our opinion and according to the most recent literature, deserve special consideration and influence decisions, than anyone every day would switch to the diagnosis and to treatment of oral cancer.

Oral cavity TNM

AJCC TNM-classification and grading (tab. 1-2) inserted in the current multidisciplinary guidelines dictated by 'AIOCC-AIRO-AIOM, describes the clinical situation in terms of tumor size and contiguous structures involvement. Often, this bring us to subjectively decide for intermediate situations, in the light of the results of the literature. The risk of a improper

Stage Grouping			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB	T4b Any T	Any N N3	M0 M0
IVC	Any T	Any N	M1

Tab. 2: Staging and Grade (AJCC 2010)

Grade/differentiation	
GX	Cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

Tab. 3: Staging and Grade (AJCC 2010)

diagnosis and therapy is high. The classification cTNM formulated according to clinical criteria and pTNM according to anatomical and oncological criteria, omit many factors that would lead to staging different from the one currently in use, often meet in the same classes, malignancies of the oral cavity characterized by different prognostic factors. A multi-specialized information network would make possible a more careful analysis of an increasing number of factors.

Anatomy

the locations of the oral cavity can be distinguished as follows:

- Upper lip:
 - prolabio
 - outer skin surface
 - inner surface of the mucosa
- Lower lip:
 - prolabio
 - outer skin surface
 - inner surface of the mucosa
- Labial commissure
- Mobile tongue
 - dorsal surface

- margins and apex
- ventral surface
- Floor of mouth
 - anterior
 - lateral
- Buccal mucosa
- Retro-molar region
- Lower gum
- Upper gum
- Hard palate

Histological aspects

the tumors of the oral cavity can be summarized as:

1. Tumors of epithelial origin
 - epidermoid carcinoma
 - melanoma
2. Tumors of mesenchymal origin
 - fibrosarcoma
 - malignant fibrous histiocytoma
 - angiosarcoma
 - sarcoma
 - rhabdomyosarcoma
 - liposarcoma

Squamous cell carcinoma represents 89% of malignant tumors of the oral cavity.⁷ The biological behavior of these tumors is highly heterogeneous and based on several factors not considered by the TNM that lists malignancies in the same classes, grouping them within the dimensional parameters, without considering the peculiar mode of evolution, dissemination and metastatization. The differences within the same histological line are several and important to determine the prognostic and therapeutic behavior postoperatively.

GRADING

Table 3 encoding the cellular differentiation of the neoplastic tissue in four values (G1-G2-G3-G4) which indicate the tumor aggressiveness. The lower value indicates a high differentiation, the highest one, the indifferentiation of the neoplastic cell. This value does not fall within the parameters of classification, although is a key feature associated with lymph node involvement. Some patients with oral squamous cell carcinoma,

die having had tumors that were clinically considered as stage I or II and accordingly treated.^{8,9} The undifferentiated tumors, with Grading G4, may be characterized by a cellular mix difficult to classify. Their nature can be established through immunohistochemical techniques for a correct histological diagnosis which makes possible an adequate therapeutic choice.¹⁰

NEURAL INVASION

The involvement of peripheral nervous structures is an independent index, associated with a poor prognosis.^{11,12} It occurs with multiple modes depending on the extent of infiltration. The perineural invasion (IPN) is a distinct process of diffusion of a cancer, generally defined as the presence of neoplastic cells within the sheath of the nerve.^{13,14} The malignant infiltration of the channel is positive if the destruction of its wall, by the neoplastic cells, is evident in the section. The invasion is defined endoneural, when subverts the structure of the nerve, for all its thickness.¹⁵ It's used as a criterion in selecting patients for the trials involving chemotherapy or postoperative radiochemotherapy.¹⁶ According to clinical studies, the presence of perineural invasion is associated with the thickness of the tumor and it appears to be an independent predictor of local recurrence. The percentage of perineural invasion increases with the thickness. Over 5 mm, the percentage of perineural infiltration is around 25% to be absent under the 2 mm.¹⁷ Another parameter seems to be the diameter of the infiltrated nerve. While for some authors, the invasion of small nerves is less related to a worse prognosis than invasions of larger branches, according to others there would be a significant difference with respect to this parameter, while acknowledging the lack of standardization of histological methods for an accurate diagnosis.¹⁸ The PNI as a predictor of prognosis is also related to the poor cell differentiation, to the presence of lymphovascular infiltration and extracapsular lymph node spread.¹⁹ Patients with lymph node metastasis have three times more the possibility of perineural infiltration than those without lymph node involvement. This finding, and awareness of its role of independent predictor of recurrence and cervical lymph node spreads, lead us to consider that where PNI proves positive, TNM classification should complement the existing therapeutic indications, with some evaluations that could lead to consider a selective neck dissection in patients for whom, at present, there is no indication.²⁰

LYMPHATIC AND BLOOD VESSEL INVASION

The importance of lymphatic invasion in various types of solid tumors, has long recognized as a factor related to lymph node involvement and distant

metastasis.²¹ Particular attention should be focused with respect to the role of blood vessels invasion. The difficulty of recognition of the lymphatic vessels compared to the venous vessels, is given by the use of standard techniques that do not make it easy for their distinction.²² New immunohistochemical techniques are now available to address this problem by making lymphatic vessels recognizable.²³ We can say that the lymphatic invasion is related to lymphatic metastasis²⁴ while the invasiveness of venous vessels would seem associated with the tumor invasion modality, to cancer recurrence and long term survival.²⁵ The grading, understood as an aggressiveness index, should be associated with the ability to a more or less marked vascular infiltration of a tumor. The vessels blood invasion would demonstrate the ability of tumor cells to break the interconnections between the wall blood vessels cells, much more tenacious and multi-layered, compared to those we can find in the lymphatic vessels wall. The data regarding the issue of lymphovascular invasiveness are many, but they tend not to recognize the distinction that exists between the two anatomical entities and the way of infiltration. Nevertheless we must recognize the role that these factors take over the formulation of a correct diagnostic therapeutic address.

EXTRACAPSULAR EXTENSION

When the presence of neoplastic cells in the context of a lymph node extends beyond the capsule that surrounds, we are in the presence of extracapsular extension (ECS). This extension could be microscopic or macroscopic. The incidence of ECS is associated with larger lymph nodes, without precluding its presence in smaller lymph nodes (<10mm).²⁶ This histological finding is made in association with reduced survival rates, with the increase of local regional recurrence and distant metastases.²⁷ The involvement of more lymph nodes for ECS has a more unfavorable prognostic significance, compared with the involvement of a single lymph node.²⁸

TUMOR THICKNESS

The tumor thickness appears to be a parameter of the depth of invasion and represents a prediction index of nodal involvement and the long-term survival.²⁹ It is calculated by measuring with a microtome, the tissue involved by the neoplasia excluding accumulation of fibrin and tissue degradation of any material present on the lesion. Many studies determine the cutoff thickness which provides as range from 2 to 5 mm.^{30,31,32,33} Retrospective studies demonstrate that in patients classified T1-T2-T3 / N0, treated with neck dissection, have been found significant differences when a cutoff of 2 mm it was used about nodal spread and long-term survival.³⁴ The increase of the thickness implies a vascular, lymphatic and

neuronal involvement. This worsens the prognosis in terms of incidence of local recurrence and metastasis.

SURGICAL MARGIN

The impact of positive surgical margin on long term prognosis is extremely important in the case of T1-T2 in which the histological positivity of the limits of exeresis, leads to a T recurrence rate of 56% and a poor prognosis in terms of survival long-term.³⁵

Carefully plan an intervention, which requires a resection of healthy tissue and combine it with conventional adjuvant treatment is associated with a better control of local recurrence and improved term prognosis.³⁶

This value is of paramount importance in the case of small tumors in which the term prognosis is mainly influenced by the main tumor recurrence, being very low incidence of metastatic satellites lymph node.

Chemical factors

TOBACCO

Tobacco smoke contains around 4000 different chemicals and is very difficult to know the mechanisms of the 50 molecules, which contains, considered carcinogenic. Dissolved in the smoke are also other agents capable of additional adverse effects, such as reinforcing local absorption of carcinogens. Smoking increases significantly the risk of death by oral cavity cancer. The non-smoking patients with HPV-related cancer, have a significant improvement in the rate of survival than those with tumors not HPV-related and smokers patients with HPV-related cancers. The use of tobacco appears to be the most important prognostic indicator in terms of long-term survival.³⁷ Cigarette smoking was associated with an increased rate of complications after surgery. The efficacy of radiotherapy is lower in patients who continue to smoke.

ALCOHOL

As regards the alcohol, there is a defined relationship between its protracted consumption and cancer of the oral cavity. It is considered a factor directly related to the decrease in long-term survival. It is considered a factor directly related to the decrease in long-term survival.

About the joint action of smoke and alcohol, there are numerous studies confirming that their combination results in a reciprocal enhancement of adverse effects. Alcohol acts as the main promoter and the tobacco as main initiator. All case studies lead us to consider that 75% of oral cancers are to be charged to the joint action of alcohol and tobacco.^{38,39}

Biological factors

VIRUS

The ontogenetic role of virus is a growing field of study. HPV and Herpes Virus have been recognized in the important role of causative agents. Among the human papilloma virus, the most common cancer found in the lesions is HPV-16, demonstrated in 90-95% of cases, followed by HPV-18, 31 and 33. Several studies have shown a better prognosis in terms of long-term survival, in the related HPV. Herpes simplex 1 has been related with this pathology. High levels of IgG and IgM, in patients with oral cancer, would demonstrate the relationship between them . A cohort study would show an increase of oral cancer in HPV positive patients and in individuals smoking cigarettes.⁴⁰ Even Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus are reported as risk factors.^{41,42}

The type of risk that patients with HPV-related cancer, leads through important differences compared to carcinomas independent of it:

- the grading is typically characterized by well-differentiated carcinomas
- the response to radiotherapy and chemotherapy or immune strategies
- Increase of long-term survival
- HPV-related patients have less chance of death and a low risk of recurrence.⁴³

The association of several viruses to characterize the tumor prognostic factor worse than the mere presence of HPV, creating a parameter interdependence in tumor genesis, treatment and prognosis.

The diagnosis of HPV through the detection of the P16 (gene expression of the presence of HPV) done with the help of US and FNA, could hypothesize a routine use of methodical, leading to pre-operative diagnosis and thus to the formulation of a cTNM which inevitably would be influenced.⁴⁴ The primary treatment radiotherapy and chemotherapy radiation⁴⁵ appears to be characterized by a better long-term survival and, in many cases, compared to treatment including surgery as the first therapeutic act, possibly associated with chemotherapy and / or radiant.⁴⁶ In contrast to this figure, we can say that radiation therapy for cancer HPV related, with large variables,⁴⁷ seems to be the appropriate therapy according to many Authors.^{48,49,50,51}

SYPHILIS AND CANDIDA

The demonstrations in the literature are not many. Some studies show the positive serology in 6 and 19% of individuals suffering from cancer of the tongue.⁵²

Molecular factors

Several molecular factors are correlated with short term recurrence and distance spreading of the oral cavity malignancies.⁵³ The molecular markers may help to characterize a malignant disease, improve understanding of changes in the clinical course of individual patients and estimate, or even influence, the prognosis. Research shows an attention to molecules that are gaining in significance and which demonstrate the relationship with the biological behavior of tumors. The various aspects and involvements still make it difficult their interpretation for a clinical application.

EGFR

The receptor of the epidermal growth factor (EGFR) is a tyrosine kinase receptor, bound to the membrane and regulates many cellular functions including proliferation, differentiation and survival. Normally, EGFR is expressed at low levels on the surface of most cells. An altered EGFR is a hallmark of carcinogenesis.

CYCLIN D1

Cyclin D1 (CCND1) is a regulator proto-oncogene and the protein key in the transition from G1 phase to S phase of the cell cycle. The increase in expression levels of CCND1 was found in the oral cavity cancer, probably due to amplification of its gene. It is associated with a worse prognosis.

RAS GENE

The ras gene family includes the proto-oncogenes that are known to participate in the regulation of cell growth, signal transduction and migration. The members of the human ras oncogene family are H-ras, K-ras and N-ras. The Ras and PI3K-AKT play an important role in the maintenance of carcinogenesis and tumor growth. Includes the reduction of expression of tumor suppressor genes, as p16. Many of the mutant alleles are primarily associated with adverse clinical outcome and limited treatment options.

PI3K

It's a lipid kinase. It regulates the signaling pathways including cell proliferation, differentiation, adhesion and apoptosis.

STAT3

signal transducers and activators of transcription (STAT). They are cytoplasmic transcription factors, detected in the solid tumors.

VEGF

It is not only the most important factor responsible for angiogenesis, but also stimulates vascular permeability, endothelial cell growth and proliferation. It has a complex action in many biological processes. It is recognized as a prognostic predictor in oral cancer. Involved in angiogenesis and tumor spread.

CADERINE

They are cell adhesion molecules that play a role in maintaining epithelial integrity as well as that between epithelium and mesenchyme. Its absence or reduction of its expression, would seem to correlate with more invasive tumor characteristics, positive cervical lymph nodes and a worse prognosis for survival.

METALLOPROTEINASES

Extracellular proteinases capable of undermining the pericellular tumor tissue, promotes the invasion and metastasis.

DF3 EPITOPE

Factor related to a worse prognosis. is a protein which acts as an oncogene through interaction with beta-catenin. Currently, the growth factor EGFR is put in relation with the proliferating cell nuclear antigen (PCNA), anti apoptosis (P 53), vascular endothelial growth factor (VEGF) and D2-40 monoclonal antibodies (Mabs). It seems to have a relationship with a high tendency to lymph node dissemination, together with the antibody D2-40. Antibodies used for recognize lymphatic vessels to study their possible invasion. They are considered independent predictors.⁵⁴

Considerations on the staging cTNM, pTNM and radiological aspects

the problems produced by the classification of the oral cavity tumors, are well known to those who take care of the head and neck oncology. The classification, in fact, should “create” homogeneous groups of cases, characterized by a common level of gravity, measured by a number of prognostic factors. The knowledge and the number of these factors is changed and continues to vary over the years, as it is changing the influence of these factors in determining the prognosis.

It is natural that this variability and also the difficulty of assigning a real value to the individual factors, continues to create new problems and

growing doubts about the real prognostic value of the current classification based on anatomico-oncologic criteria.

The degree of attribution of T has a different meaning, depending on the tumor site, the simultaneous presence of cervical adenopathies (number, location, size, rigidity) and the therapeutic possibilities (general condition of the patient).

It seems clear that treatment options should consider the anatomical complexity of the oral cavity. Some of these variables are congenital (size of the cavity, microstomia, macroglossia, dental conformation); others are acquired with age or previous or concomitant diseases (atrophy of the gum margin, presence of dentures, intraoral previous surgery, etc.). To program the therapy means to consider the classification of each cancer, in relation of individual condition of the patient.

In the case of oral cancer classified as T1-T2, the distribution of risk factors in intrinsic and extrinsic, assumes special significance.

The age and the general conditions of the patient generally allows the surgery treatment. Often It's possible to remove small solid tumor. In the patient with high general anesthetic and surgery risk we can also decide on a radiotherapy or radiochemotherapy as only treatment specially when the long term survival is the same without surgery.

Is common experience, in fact, that the behavior of the tumor, its responsiveness to therapy and the therapeutic results, can be influenced by several factors such as the seat of the tumor.

A lesion T1 and T2 of the rear oral cavity (retromolar trigone, posterolateral floor) is characterized by a worse prognosis compared to those of the front portion (anterior oral floor; lower labial mucosa; gum line). The difference in the percentage of 5-years survival is high (45% Vs 62%). This confirm that the therapy can change depending the position of tumors, preferring surgery and radiochemiotherapy for the posterior lesions. We have also to consider the difficulty of the morphological characterization of the posterior region, using clinical and imaging approach.

In T1-T2 tumors of the posterior oral cavity, with initial spread to the glosso-amigdalosulcus, the prognosis worsens with the "fall" of the survival rates to 20-30%. When the posterior infiltration is profound the prognosis worse further. In these cases the percentage of malignancies recurrence and persistence is very high to arrive at 75%.

TC, RM, FDG-PET and ultrasound scan are used, alone or in combination, to diagnose and to characterize the oral cavity cancer. cTNM uses this technology to classified the tumor preoperatively. This classification is often incomplete and deficient of considerations regarding the factors previously treated and the interrelationship that may exists between these.

The diagnosis and characterization of the oral cavity malignancies is often inaccurate and full of gaps, partially filled and by a pTNM that does not consider prognostic therapeutic factors capable of giving a response, often more appropriate, to the patient. The definition of the local extension and locoregional tumor degree, in fact, is only possible in cases treated with surgery. The surgical specimen enables the evaluation of surgical margins, the level of infiltration, the number, location and type of lymphatic metastases, lymphatic and blood vessels invasion by the tumor. Is certain that the vascular invasion is an high risk factor of distant metastases.

The expression of oncogenic Cyclic D1, in the cells of oral cavity carcinoma, is correlated to a strong metastatic tendency, through a massive vascular embolization and perineural invasion, with a worsening of the prognosis.

These data are most evident in the case of lesions T1-T2 in which is most clearly detectable the worsening of the prognosis, as compared to lesions of greater volume (T3-T4). Similar results can be demonstrated in cases with expression of tumor protein matrix metalloproteinase.

cTNM, in our experience, uses equipment that does not always describe correctly the mode of lymph node spread, often misunderstood or underestimated. The size and the lymph nodes central necrosis, are not sufficient parameters to characterize the various clinical pictures.

So we can say that for M is often used only a chest X-ray, after which, it is considered the opportunity to practice a Tc or FDG-PET for the evaluation. The use of less expensive methods (ultrasonography and fine needle biopsy for example), more accurate for the characterization of malignancies, is a diagnostic technique that can change the formulation of a cTNM, improving it. These methods are operator-dependent and therefore not always feasible. The decisive factor to formulate the therapeutic address, remains lymph node metastasization.

In the postoperative, pTNM classify stage of the disease by the number of lymph nodes, their size and the side of metastasis, leaving aside factors, that would determine a suitable assessment. The number of lymph nodes to examine it is still uncertain and non-standardized.⁴ With the use of conventional techniques, the micro-metastases are diagnosed in approximately 20% of patients classified pN0.⁵⁵ The method for determining certainly the lymph node status, remains undetermined, so the immunohistochemical and molecular techniques.

Taking into account the various aspects that make possible the surgery, the integration of multiple testing for a comprehensive imaging is not encrypted.

The invasion of adjacent structures is not always diagnosed before surgery that sometimes takes a long time to be executed.

The diagnostic process is often too long, making surgery difficult and sometimes inappropriate.

The choice of a diagnostic test of immediate execution might improve the prognosis through a more timely surgery.

References

1. Denoix PF. Nomenclature classification de cancers. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1952;7:743–748.
2. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Oral Medicine Section, University of Turin, Clinica Odontostomatologica, Sezione di Patologia e Medicina Orale, Corso Dogliotti 38, 10126 Torino, Italy. monica.pentenero@unito.it Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. Head Neck. 2005 Dec;27(12):1080-91.
3. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Oral Diseases Unit, University of Liverpool School of Dentistry, UK. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. Oral Oncol. 1999 May;35(3):257-65.
4. Köhler HF, Kowalski LP How many nodes are needed to stage a neck? A critical appraisal. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 May;267(5):785-91. Epub 2009 Nov 11. Department of Head and Neck Surgery, Otolaryngology, Hospital A C Camargo, Rua Santana, 142 sala 42/43, 18130-555 São Roque, SP, Brazil. hkohler75@uol.com.br
5. J.A. Woolgar*, S.N. Rogersb, D. Loweb, J.S. Brownb, E.D. Vaughanb. a)Oral Pathology Laboratory, Liverpool University Dental Hospital, Pembroke Place, Liverpool L3 5PS, UK b)Regional Centre for Maxillofacial Surgery, University Hospital Aintree, Lower Lane, Liverpool L9 7AL, UK. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread 27 May 2002
6. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M Jr, Suárez C, Van der Poorten V, Hermans R, Rodrigo JP, Devaney KO, Ferlito A. Head Neck. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer .2010 Dec;32(12):1693-711.
7. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National CancerDatabase report on cancer of the head and neck: 10-year update. Head Neck 2009;31:748–758
8. Lindenblatt Rde C, Martinez GL, Silva LE, Faria PS, Camisasca DR, Lourenço Sde Q. Oral squamous cell carcinoma grading systems—analysis of the best survival predictor.J Oral Pathol Med. 2012 Jan;41(1):34-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01068.x. Epub 2011 Sep 8.Pathology Graduate Program, Fluminense Federal University, Niterói, Brazil.
9. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J Dent Res 1987; 95:229–49.
10. Carbone A, Gloghini A, Rinaldo A, Devaney KO, TubbsR, Ferlito A. True identity by immunohistochemistry and molecular morphology of undifferentiated malignancies of the head and neck. Head Neck 2009;31:949–961.
11. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;97:423–431

12. D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, et al. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head Neck* 2009;31:618–624.
13. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 009;115:3379–3391
14. Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A, Allavena P. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:77–82
15. NA Agni¹, GSV Prasad¹, RM Borle¹, S Shukla², S Grover², S Korde². Assessment of perineural infiltration and spread of oral squamous cell carcinoma: A clinicohistopathologic study. ¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sharad Pawar Dental College, Sawangi (Meghe), Wardha, Maharashtra, India. ² Department of Pathology, Sharad Pawar Dental College, Sawangi (Meghe), Wardha, Maharashtra, India 5-May-2010
16. Bernier J, Dumenil C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–1952
17. Treatment for T1-2 Oral Squamous Cell Carcinoma with or Without Perineural Invasion: Neck Dissection and Postoperative Adjuvant Therapy. Shyh-Kuan Tai, MD1,2,3, Wing-Yin Li, MD4, Muh-Hwa Yang, MD2,5, Shyue-Yih Chang, MD1,2, Pen-Yuan Chu, MD2, Tung-Lung Tsai, MD2, Yi-Fen Wang, MD2, and Peter Mu-Hsin Chang, MD2,5. 1Department of Otolaryngology, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan; 2Department of Otolaryngology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; 3Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan; 4Department of Pathology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; 5Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan
18. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006;42:229–39
19. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncol*. 2011 Nov;47(11):1005–10. Epub 2011 Aug 23. Department of Oncology and Diagnostic Sciences, University of Maryland Dental School, 650 West Baltimore Street, 7-North, Baltimore, MD 21201, USA.
20. Tai SK, Li WY, Yang MH, Chang SY, Chu PY, Tsai TL, Wang YF, Chang PM. Treatment for T1-2 oral squamous cell carcinoma with or without perineural invasion: neck dissection and postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1995–2002. Epub 2011 Dec 28. Department of Otolaryngology, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan. sktai@vghtpe.gov.tw
21. Algaba F. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol (United States)* 2006;367–71
22. Hashizume S, Nagayasu T, Hayashi T, Hidaka S, Tsuchiya T, Tagawa T, et al. Accuracy and prognostic impact of a vessel invasion grading system for stage I Anon-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Ireland)* 2009;363–70

23. Saad RS, Kordunsky L, Liu YL, Denning KL, Kandil HA, Silverman JF. Lymphatic microvessel density as prognostic marker in colorectal cancer. *Mod Pathol* (United States) 2006;1317–23
24. Jones HB, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol* (England)2009;10–5
25. Michikawa C, Uzawa N, Kayamori K, Sonoda I, Ohyama Y, Okada N, Yamaguchi A, Amagasa T. Clinical significance of lymphatic and blood vessel invasion in oral tongue squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2012 Apr;48(4):320–4. Epub 2011 Dec 16. Maxillofacial Surgery, Maxillofacial Reconstruction and Function, Division of Maxillofacial and Neck Reconstruction, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. c-michikawa.mfs@tmd.ac.jp
26. Ghadjar P, Schreiber-Facklam H, Gräter R, Evers C, Simcock M, Geretschläger A, Blumstein NM, Zbären P, Zimmer Y, Wilkens L, Aebbersold DM. Quantitative analysis of extracapsular extension of metastatic lymph nodes and its significance in radiotherapy planning in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1127–32. Epub 2009 Aug 3. Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University Hospital, and University of Bern, Freiburgstrasse, 3010 Bern, Switzerland.
27. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread: a significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer*. 2001;92:3030–3036.
28. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. The Bobby R. Alford . *Cancer*. 2003 Mar 15;97(6):1464–70. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. Department of Otorhinolaryngology and Communicative Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030, USA
29. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck*. 2005 Dec;27(12):1080–91. Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Oral Medicine Section, University of Turin, Clinica Odontostomatologica, Sezione di Patologia e Medicina Orale, Corso Dogliotti 38, 10126 Torino, Italy. monica.pentenero@unito.it
30. Po Wing YA, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma—a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;24:513–520.
31. Lim SC, Zhang S, Ishii G, et al. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clin Cancer Res* 2004;10 (1 Pt 1):166–172.
32. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:472–476.
33. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003;39:386–390.

34. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345–350.
35. Iseli TA, Lin MJ, Tsui A, Guiney A, Wiesenfeld D, Iseli CE. J. Are wider surgical margins needed for early oral tongue cancer? *Laryngol Otol.* 2012 Mar;126(3):289-94. Epub 2012 Jan 19.
36. McMahon JD, Devine JC, Wong LS, Wales C, Smith M, James A, Jampana R, McLellan D. Anatomical surgical planning for oral and oropharyngeal primary carcinoma combined with adjuvant treatment where indicated is associated with improved local control. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Mar 14. [Epub ahead of print] Southern General Hospital, 1345 Govan Road, G51 4TF Glasgow, United Kingdom.
37. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122:2656–2664.
38. David Schottenfeld^{1,2} and Jennifer L. Beebe-Dimmer^{1,3} Departments of Epidemiology,1 Internal Medicine,2 and Urology,3 School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109-2029. *Annu. Rev. Public Health* 2005. 26:37–60.
39. Hari Ram, Jayanta Sarkar, Hemant Kumar Rituraj Konwar, M. L. B. Bhatt, Shadab Mohammad. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *J. Maxillofac. Oral Surg.* (Apr-June 2011) 10(2):132–137.
40. Starr JR, Daling JR, Fitzgibbons ED, Madeleine MM, Ashley R, Galloway DA, Schwartz SM (2001) Serologic evidence of herpes simplex virus 1 infection and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Res* 61(23):8459–8464.
41. Jalouli J, Ibrahim SO, Sapkota D, Jalouli MM, Vasstrand EN, Hirsch JM, Larsson PA. Presence of human papilloma virus, herpes simplex virus and Epstein-Barr virus DNA in oral biopsies from Sudanese patients with regard to toombak use. *J Oral Pathol Med.* 2010 Sep;39(8):599-604.
42. Jalouli J, Jalouli MM, Sapkota D, Ibrahim SO, Larsson PA, Sand L. Department of Surgical Sciences, Oral and Maxillofacial Surgery, Medical Faculty, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden. Human papilloma virus, herpes simplex virus and Epstein Barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res.* 2012 Feb;32(2):571-80.
43. Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, Lo Muzio L, De Rosa G, Bufo P. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer.* 2011 Mar 29;6:4. Department of Surgical Sciences, Section of Anatomic Pathology, 'S. Maria Goretti' Hospital–Latina–Italy. angelasantoro1@hotmail.it.
44. Jakscha J, Zlobec I, Storck C, Obermann EC, Tornillo L, Terracciano LM, Fischer CA. The clinical impact of p16 status in fine-needle aspirates of cervical lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 May 16. [Epub ahead of print] Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital, Petersgraben 4, 4031, Basel, Switzerland.
45. Lassen P. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):371-80. Epub 2010

- May 20. Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital, DK-8000 Aarhus C, Denmark. pernille@oncology.dk
46. Crombie AK, Farah C, Tripcony L, Dickie G, Batstone MD. Maxillofacial Unit, Royal Brisbane & Women's Hospital, Butterfield Street, Herston, Qld 4029, Australia; The University of Queensland, School of Dentistry, Brisbane, Qld 4000, Australia; The University of Queensland, Centre for Clinical Research, Herston, Qld 4029, Australia. Primary chemoradiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012 Apr 18.
47. Rautava J, Kuuskoski J, Syrjänen K, Grenman R, Syrjänen S. Department of Oral Pathology and Oral Radiology, Institute of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Turku, Lemminkäisenkatu 2, FIN-20520 Turku, Finland. jaana.rautava@utu.fi HPV genotypes and their prognostic significance in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Virol.* 2012 Feb;53(2):116-20. Epub 2011 Dec 15.
48. de Jong MC, Pramana J, Kneijens JL, Balm AJ, van den Brekel MW, Hauptmann M, Begg AC, Rasch CR. Department of Experimental Oncology, The Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1066CX Amsterdam, The Netherlands. HPV and high-risk gene expression profiles predict response to chemoradiotherapy in head and neck cancer, independent of clinical factors. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):365-70. Epub 2010 Mar 24.
49. Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, Noack F, Schild SE, Thorns C. Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol.* 2011 Oct;187(10):626-32. doi: 10.1007/s00066-011-1139-8. Epub 2011 Sep 19. Department of Radiation Oncology, University of Lubeck, Germany. rades.dirk@gmx.net
50. Lill C, Kornek G, Bachtiry B, Selzer E, Schopper C, Mittlboeck M, Burian M, Wrba F, Thurnher D. *Wien Klin Wochenschr.* Survival of patients with HPV-positive oropharyngeal cancer after radiochemotherapy is significantly enhanced. 2011 Apr;123(7-8):215-21. Epub 2011 Mar 30. Department of Otorhinolaryngology, Medical University of Vienna, Austria.
51. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, Waldron J, Ringash J, Irish J, Cummings B, Siu LL, Kim J, Weinreb I, Hope A, Gullane P, Brown D, Shi W, O'Sullivan B. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):276-83. Epub 2010 Oct 13. Department of Radiation Oncology, Princess Margaret Hospital/University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.
52. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics-2002. *CA Cancer J Clin* 55(2):74-108
53. de Aguiar AF Jr, Kowalski LP, de Almeida OP. Clinicopathological and immunohistochemical evaluation of oral squamous cell carcinoma in patients with early local recurrence. *Oral Oncol.* 2007 Jul;43(6):593-601. Epub 2006 Oct 25. Department of Oral Pathology and Semiology, School of Dentistry of Piracicaba, University of Campinas, Av. Limeira 901, Cx. Postal 52, 13414-018 Piracicaba/SP, Brazil. famana-jas@yahoo.com.br
54. Sarkis SA, Abdullah BH, Abdul Majeed BA, Talabani NG. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in oral squamous cell carcinoma.

noma in relation to proliferation, apoptosis, angiogenesis and lymphangiogenesis. Head Neck Oncol. 2010 Jun 25;2:13. Department of Oral Pathology and Medicine, College of Dentistry, University of Sulaimani, Iraq.

55. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Nakashiro K, Hamakawa H. Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265:1147–1153.

ATTUALITÀ E LIMITI NEL TNM DELL'OROFARINGE

G. Bellocchi, A. Rocco

Anatomia e storia naturale dei tumori dell'orofaringe

La descrizione dell'anatomia del distretto unitamente all'analisi della storia naturale dei tumori dell'orofaringe è dovuta al fatto che il cammino neoplastico, inteso come avanzata infiltrativa nel contesto del distretto colpito, segue necessariamente un terreno fatto di tessuti biologici e, al loro interno, procede per vie di diffusione preferenziali di minor resistenza rispetto ad altre. In altre parole, in ogni istante il "fronte neoplastico" ha la possibilità di effettuare il successivo passo infiltrativo in ogni direzione a 360° (comprendendo quindi in linea teorica la possibilità di tornare sui propri passi) ma alla fine sceglierà sempre il passo meno faticoso (escluse particolari forme di trofismo tessutale) che spesso è guidato dalla continuità anatomica del tessuto che "ospita" il tumore o comunque favorito dalla dinamica locale del territorio interessato, cosa particolarmente importante nei tessuti muscolari. È in questa ottica quindi che lo studio della anatomia ed in particolare della distribuzione dei fasci muscolari che costituiscono l'impalcatura principale di questo distretto assume una importanza fondamentale per la comprensione della storia naturale dei carcinomi dell'orofaringe e diventa imprescindibile per definire una corretta stadiazione dei tumori di questo distretto.

Procedendo dall'alto verso il basso la faringe corrisponde in successione alle fosse nasali, alla bocca ed alla laringe. Per questo motivo la si divide in tre porzioni e cioè una porzione superiore o *rinofaringe*, una porzione intermedia o *orofaringe* ed una porzione inferiore o *ipofaringe* (fig. 1).

L'OROFARINGE

Oggetto del nostro studio, corrisponde alla porzione orale della faringe e si estende dal piano orizzontale che interseca sulla linea mediana la giuntura tra il palato duro ed il palato molle fino al piano orizzontale che passa per l'osso ioide, trovandosi anteriormente alla colonna vertebrale e posteriormente alla cavità orale, dalla quale è separata dall'istmo delle fauci con l'interposizione della loggia tonsillare. Le dimensioni sono naturalmente variabili da individuo a individuo ma si possono approssimare ad un cubo di circa 4 cm. per ogni lato, con una leggera predominanza

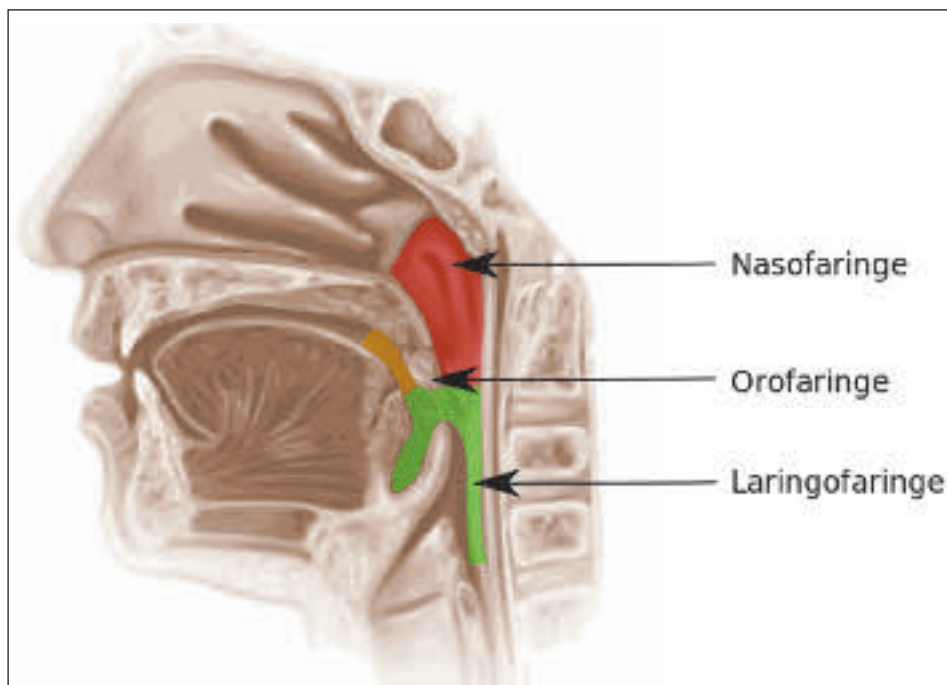


Fig. 1

del lato trasversale che, nel rispetto alle proporzioni appena dette, può raggiungere i 5 cm.

RAPPORTI (fig. 2)

L'orofaringe offre a considerare due pareti laterali, una parete anteriore, una parete posteriore ed infine una parete superiore. L'ultima parete del cubo che la rappresenta, la parete inferiore, è virtuale e si continua in basso con il lume dell'ipofaringe. Ai fini di questa trattazione può quindi essere ignorata in quanto, essendo virtuale, non può essere sede di insorgenza di neoplasie.

LA PARETE ANTERIORE

In gran parte manca, come nel sovrastante rinofaringe, ed è per lo più costituita da una larga apertura delimitata dal margine posteriore del palato molle in alto e dal *V linguale* in basso. Al di sotto del *V linguale* e fino al piano orizzontale dell'osso ioide, che rappresenta il confine inferiore dell'orofaringe, essa è costituita dalla radice della lingua e dalla tonsilla linguale. In questa parete fa sporgenza l'epiglottide con i suoi mezzi di fissità alla base della lingua ed alla parete laterale della faringe, che

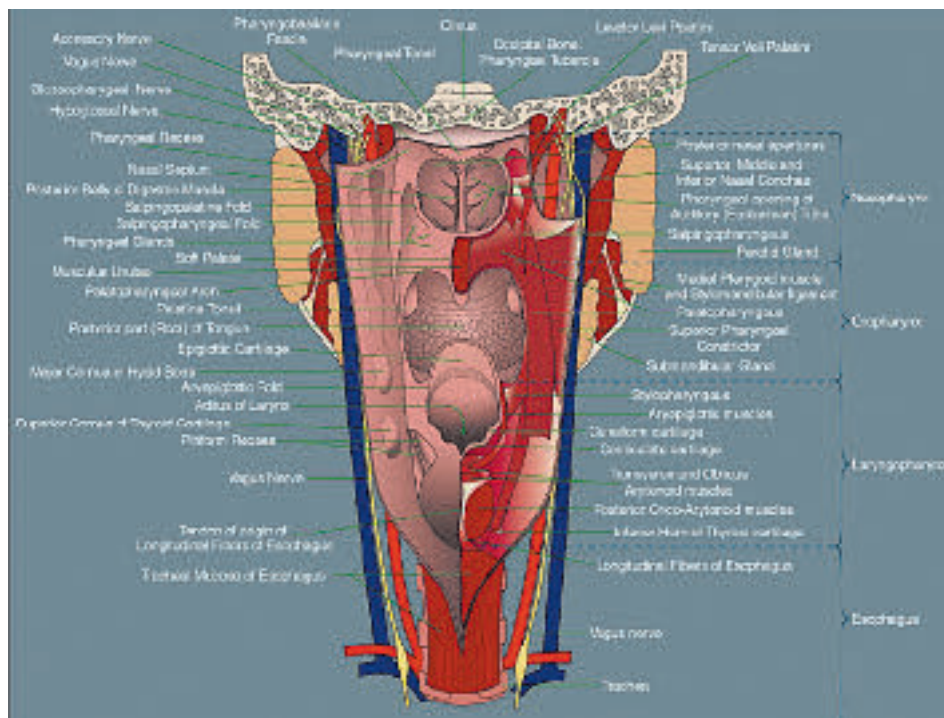


Fig. 2: 3D Anatomy for Head and Neck Surgery-Primal picture Ltd

delimitano le vallecicole glosso-epiglottiche. Il fondo delle vallecicole è rinforzato dalla membrana io-epiglottica, tesa tra corpo dell'osso ioide e la porzione mediana della faccia linguale dell'epiglottide. Tale legamento fibro-connettivale delimita, in alto, la loggia io-tiro-epiglottica, repleta di tessuto fibro-adiposo.

La membrana io-epiglottica (figg. 3, 4) costituisce una barriera alla possibile diffusione di un processo infiltrativo neoplastico ad esordio nella regione glosso-epiglottica che per questo motivo, nelle prime fasi di crescita neoplastica, seguirà linee di diffusione preferenziale verso siti di minor resistenza anatomica, infiltrando profondamente la muscolatura della base della lingua, la muscolatura linguale estrinseca e quella della pelvi buccale. Procedendo su un ideale piano orizzontale, in direzione postero-anteriore, partendo dalla radice della lingua verso la faccia interna della mandibola, si attraversa il muscolo genio-glosso, che costituisce la porzione più importante del corpo linguale. Esso si inserisce anteriormente sulla spina mentoniera della mandibola e, posteriormente, al corpo dell'osso ioide e dell'epiglottide. Aprendosi a ventaglio tale muscolo descrive una curva a concavità anteriore ed invia le sue

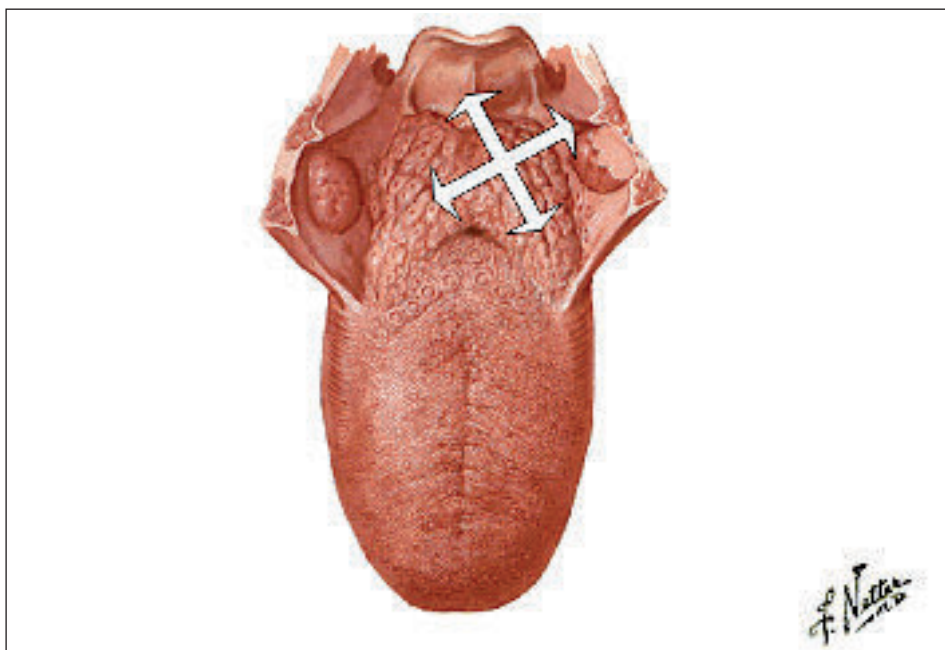


Fig. 3: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

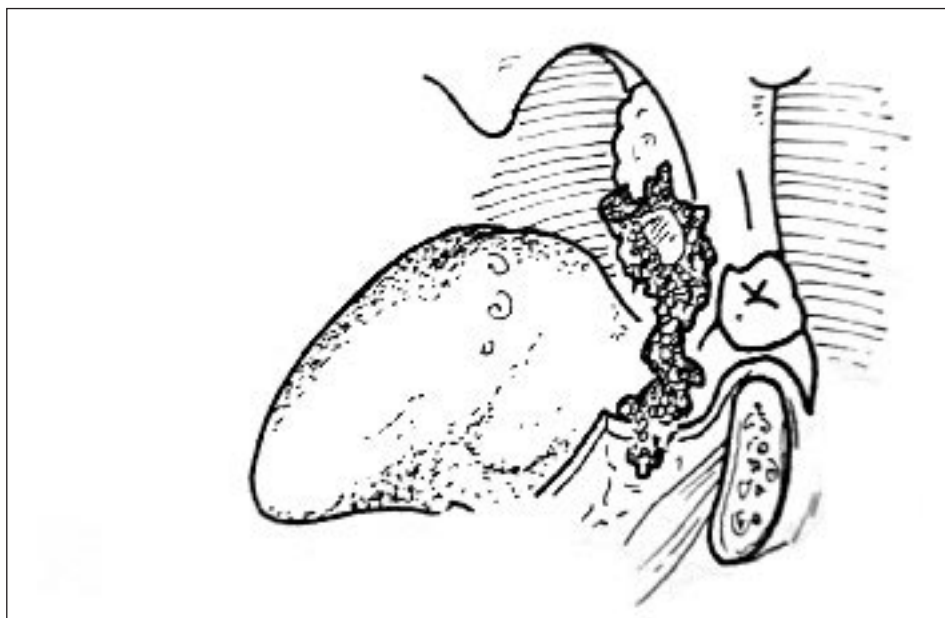


Fig. 4: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

fibre fino all'apice della lingua; i suoi margini periferici si inseriscono sulla mucosa della faccia dorsale della lingua e su quella dei margini laterali. Per i motivi su accennati, (figg. 5, 6) la conoscenza della distribuzione del muscolo è importante per comprendere come un tumore glosso-epiglotico possa infiltrare profondamente la lingua. I movimenti del muscolo favoriscono, in particolare, la progressione degli zaffi neoplastici lungo le fibre muscolari, con tendenza alla superficializzazione verso il dorso e la punta della lingua e verso la faccia interna della mandibola. Il connettivo interposto tra il muscolo genio-glosso ed i muscoli genio-ioidei costituisce un'ulteriore porta di ingresso alla progressione neoplastica. Più inferiormente il piano muscolare costituito dal muscolo milo-ioideo ed i ventri anteriori dei muscoli digastrici, con le loro fibre prive di barriere, offrono ulteriore terreno all'infiltrazione da parte delle neoplasie del corpo linguale. Tutto ciò rende ragione di come l'infiltrazione profonda della base della lingua possa procedere ad una rapida e spesso inapparente colonizzazione del corpo linguale e del pavimento muscolare della bocca.

LE PARETI LATERALI

Continuano il recesso faringeo di Rosenmuller ed in esse si trovano accumuli di tessuto linfatico. Nella parte più anteriore di quest'ultime, in posizione intermedia tra l'orofaringe e la cavità orale trova posto **la regione tonsillare** che corrisponde alla parte dell'istmo delle fauci occupata dalla tonsilla palatina. Essa è situata dietro e lateralmente alla cavità orale subito medialmente alla regione zigomatica ed allo spazio mandibolo-faringeo, innanzi all'orofaringe propriamente detta, sotto alla regione palatina, sopra alla regione linguale.

Compresa fra il pilastro anteriore e posteriore del palato molle, la regione tonsillare, in alto, si estende fino al margine laterale di questo velo muscolo-membranoso; in basso, corrisponde al margine della lingua ed alla parete laterale della faringe.

Attesa la sua forma triangolare, la fossa tonsillare offre a considerare una parete anteriore; una parete posteriore; una parete laterale o fondo; un apice ed infine una base.

La parete anteriore della loggia tonsillare è costituita dal pilastro anteriore del velo palatino che staccandosi dalla faccia anteriore, da ciascun lato della base dell'ugola, si porta lateralmente e quindi in basso ed in avanti per terminare alla base della lingua immediatamente dietro l'estremità anteriore del V linguale. È proprio quest'arco che continuandosi con quello del lato opposto, formando una lunga arcata a concavità inferiore costituisce, chiuso in basso dalla base della lingua, il profilo dell'istmo delle fauci. La parete posteriore è costituita dal pilastro posteriore del velo palatino. Quest'arco posteriore si stacca, al pari del suo omologo anteriore, dalla

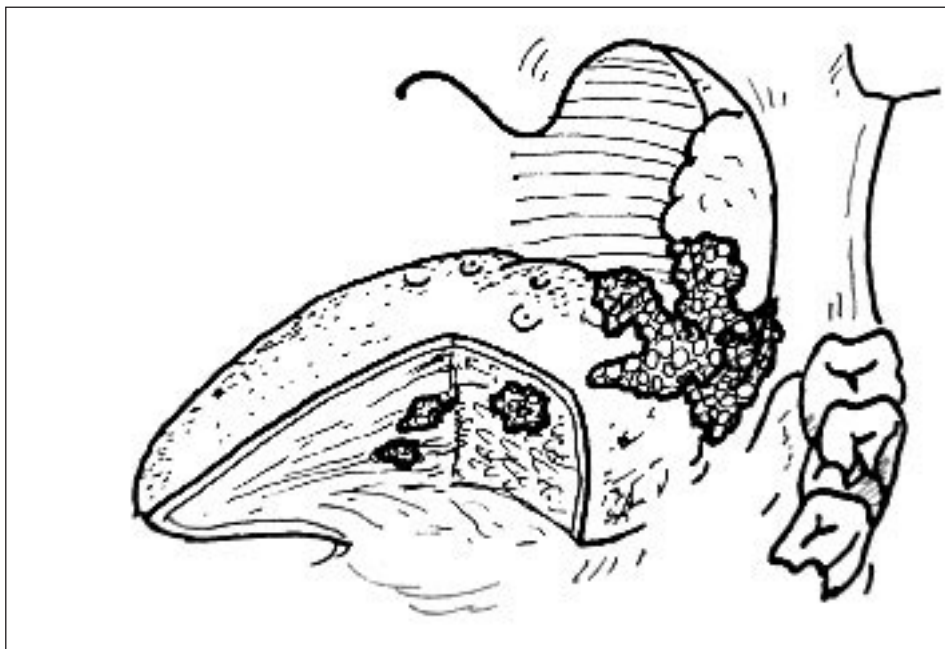


Fig. 5: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

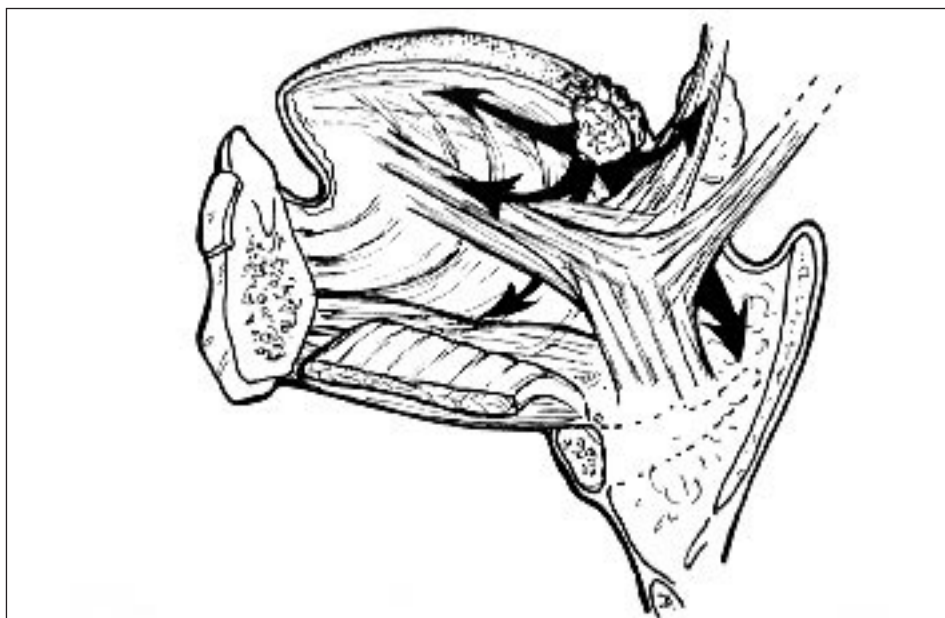


Fig. 6: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

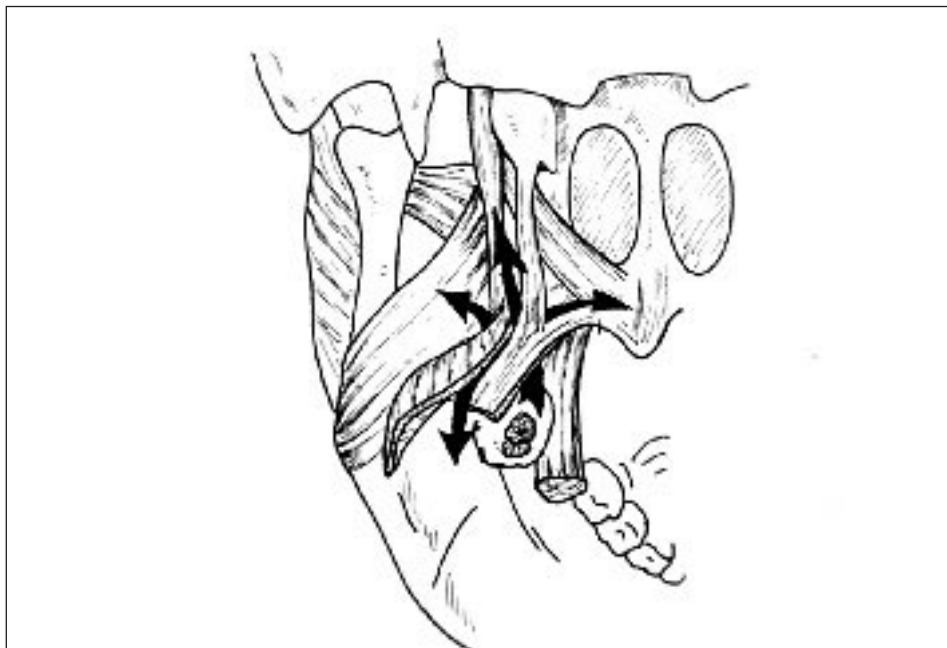


Fig. 7: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

base dell'ugola e si porta obliquo in basso ed in addietro per terminare sui lati della faringe.

La parete laterale o fondo della loggia tonsillare è formata dai diversi piani che costituiscono la parete laterale della faringe. I piani in numero di tre corrispondono, dall'interno verso l'esterno al muscolo tonsillo-glosso; alla aponeurosi faringea ed al muscolo costrittore superiore della faringe.

L'apice della loggia tonsillare altro non è che l'angolo formato dal reciproco allontanamento dei due pilastri del velo palatino. In questo punto, tra la tonsilla e la porzione iniziale dei due archi, esiste una depressione di forma triangolare che viene designata con il nome di *fossetta sopra-tonsillare*, di dimensioni variabili.

La base si continua senza limite netto con il solco glosso-faringeo e con la parete laterale della faringe.

La tonsilla è contenuta nella loggia appena descritta ed è separata dalla parete della fossa da un sottile strato di tessuto connettivo lasso (nel quale si sviluppano gli ascessi o flemmoni peritonsillari) (fig. 7).

Dal punto di vista oncologico (fig. 8), assume grande importanza il rapporto tra la regione antero-laterale della loggia tonsillare e la contigua regione linguale e pelvi buccale con le strutture nerveo-vascolari ivi presenti. Il fondo della loggia tonsillare come abbiamo visto,

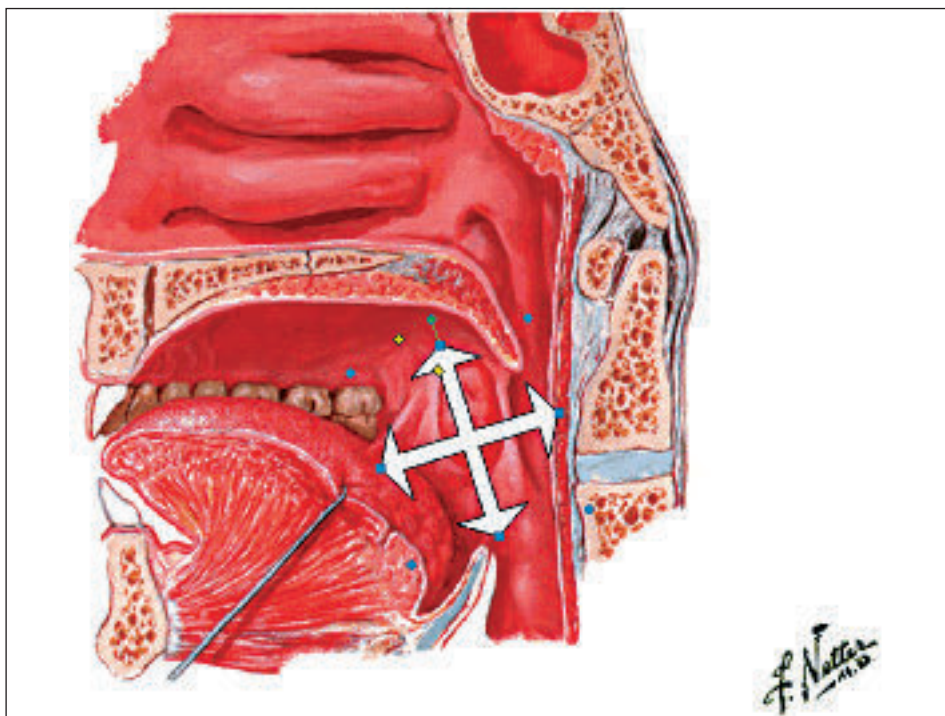


Fig. 8

poggia sul muscolo costrittore superiore della faringe che, con i suoi fasci, mette in diretta comunicazione il fondo della loggia con la base della lingua e, più posteriormente, verso la fossa pterigoidea, strutture raggiunte appunto dai fasci del muscolo costrittore superiore della faringe. L'eventuale successivo superamento della parete muscolare orofaringea offre all'infiltrazione tumorale altre strutture muscolari e vascolo-nervose del collo. In senso medio-laterale si incontrano il muscolo stilo-glosso, che dal processo stiloideo si porta verso l'apice della lingua, il cui percorso è ricalcato dal nervo linguale e la cui infiltrazione giustifica la sindrome algica con irradiazione al corpo linguale e mandibolare che accompagna i tumori tonsillari con impegno profondo della loggia (fig. 9).

Un ulteriore via di fuga per l'avanzata neoplastica è offerta dal passaggio, attraverso la fascia faringo-basilare e perifaringea, dei vasi tonsillari che mettono in diretto contatto la loggia stessa con il piccolo spazio parafaringeo, occupato dalla arteria palatina ascendente, il nervo glosso-faringeo, le vene palatine ascendenti ed il legamento stilo-ioideo (fig. 10).

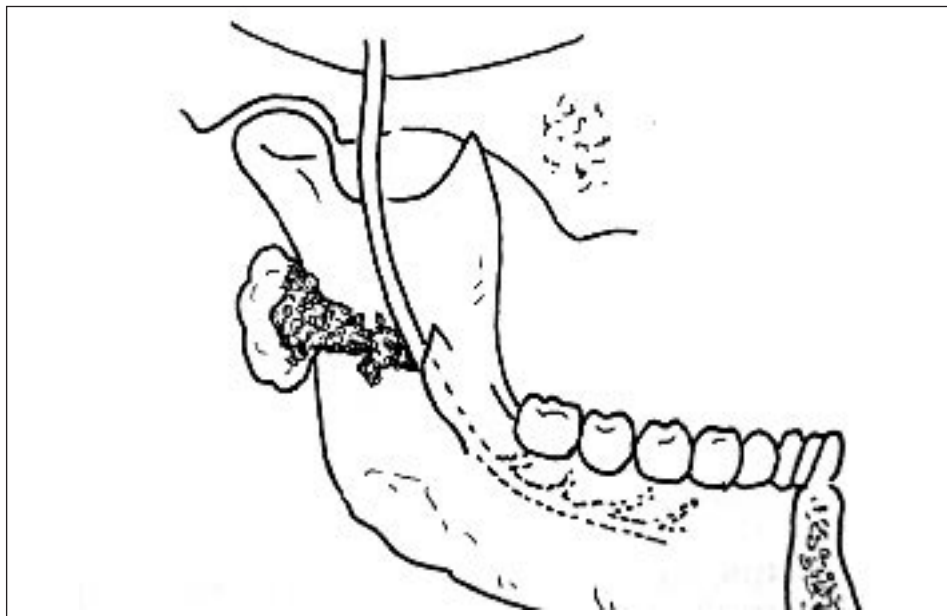


Fig. 9: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

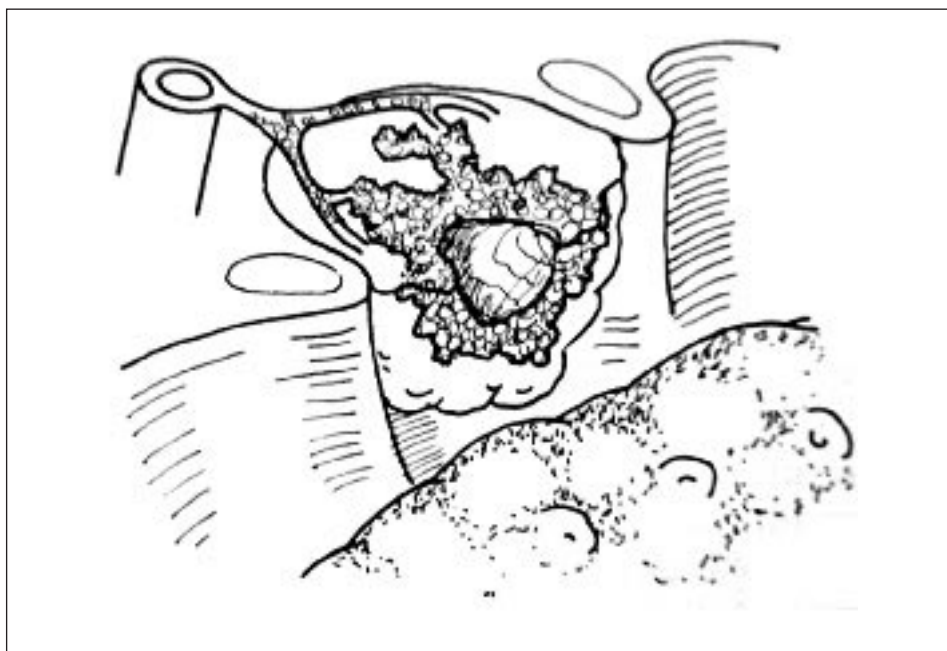


Fig. 10: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

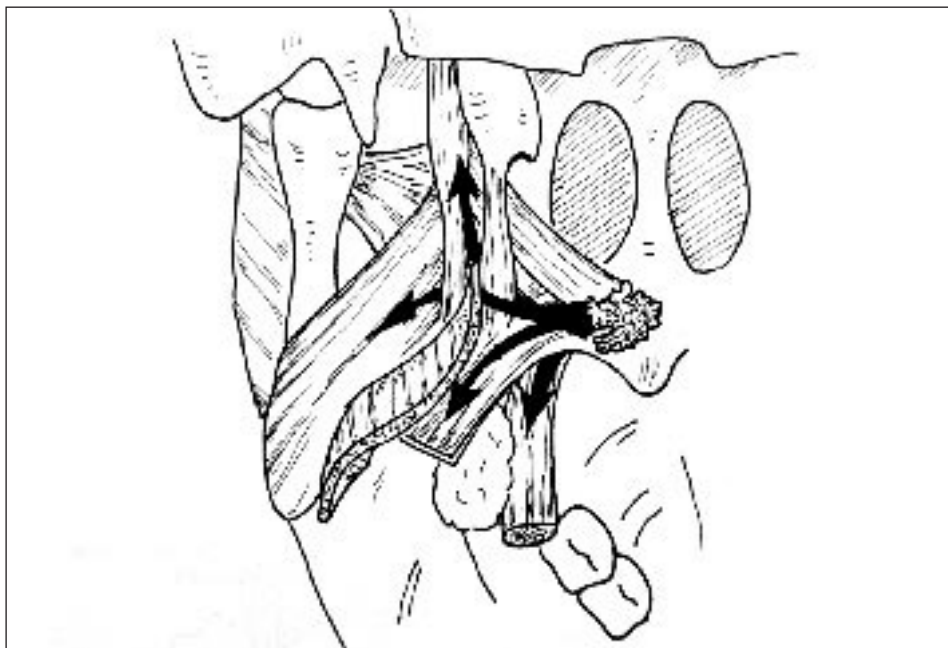


Fig. 11: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

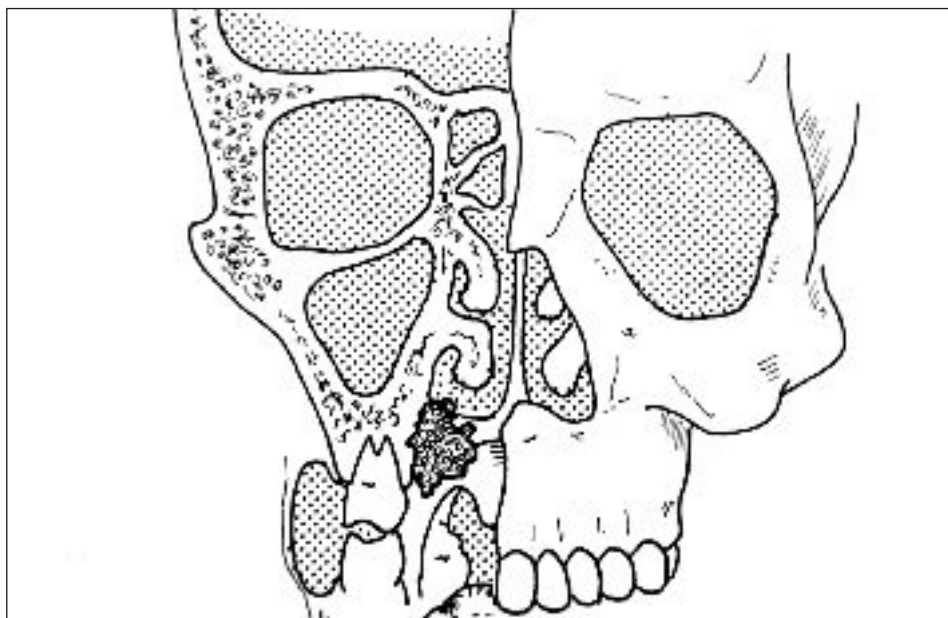


Fig. 12: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

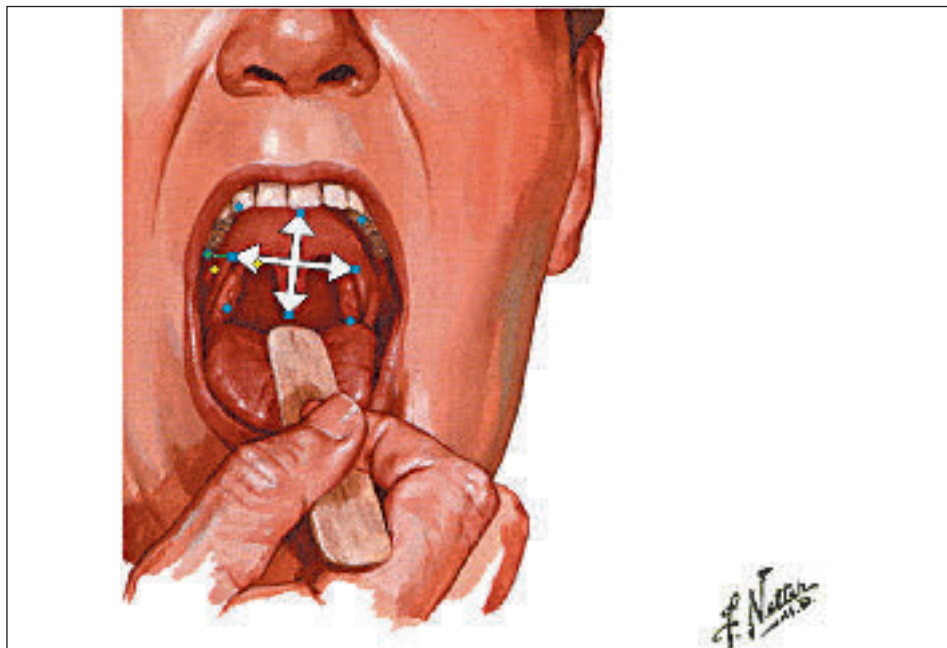


Fig. 13: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

LA PARETE POSTERIORE

Ben visibile quando il soggetto apre bene la bocca, corrisponde al corpo dell'epistrofeo. Il suo aspetto è mammellonato per la presenza di numerosi follicoli linfatici e di abbondanti ghiandole mucipare. Essa riposa, tramite l'interposizione della fascia cervicale profonda, sui muscoli prevertebrali e sul legamento longitudinale anteriore delle vertebre, che la separano dei corpi della 2^a e 3^a vertebre cervicali. Una fessura, detta retrofaringea e occupata da connettivo lasso, separa la faringe dalla fascia cervicale profonda, permettendone lo scorrimento durante i movimenti della deglutizione. Lateralmente l'orofaringe delimita medialmente lo spazio mandibolo-faringeo, chiuso poi lateralmente dal muscolo pterigoideo interno; in tale spazio decorrono l'arteria carotide interna e la giugulare interna, i nervi glosso-faringeo, vago ed ipoglosso e, nella sua parte posteriore anche il tronco del simpatico (figg. 11, 12).

LA PARETE SUPERIORE

È anch'essa virtuale in condizioni di riposo ma per poterla visualizzare bene dobbiamo considerarla nel momento della deglutizione, durante il quale il palato molle entra in contatto con la parete posteriore dell'orofaringe col suo margine libero (fig. 13). È in questo preciso istante che il palato molle

si dispone, appunto, a chiudere superiormente la cavità dell'orofaringe ed a separarla dal sovrastante rinofaringe. Dal punto di vista topografico ed anatomo-oncologico la superficie inferiore del palato molle fa quindi parte dell'orofaringe. Sul palato trovano inserzione: l'elevatore del palato, il tensore del velo palatino, il muscolo dell'ugola, il muscolo glosso-palatino ed il muscolo faringo-palatino. La direzione delle fibre di questi muscoli, nella loro totalità, crea dei flussi direzionali preferenziali per la diffusione neoplastica che, originata dal velo del palato, può raggiungere la muscolatura intrinseca del corpo linguale e verso la parete faringea. Le strutture aponeurotiche del palato molle costituiscono, fino alle fasi avanzate di crescita tumorale, ostacolo alla diffusione a tutto spessore del tumore che tende ad assumere un aspetto "a tappeto" favorendo in questo modo il raggiungimento dei muscoli laterali (muscoli peristafilini) con la temibile complicità di una precoce invasione, oltre che delle sedi suddette, anche della loggia infra-temporale con eventuale successivo interessamento della base cranica e delle cavità temporali, attraverso la tuba di Eustachio.

Dal punto di vista strutturale la faringe e di conseguenza l'orofaringe che ne rappresenta la sua porzione orale, si compone di tre strati sovrapposti: una tonaca esterna *muscolare*, una tonaca interna *mucosa* ed una tonaca media o *fibrosa* di natura fibro-elastica interposta tra le due. La tonaca esterna muscolare è costituita essenzialmente dal muscolo costrittore medio della faringe che si continua in alto ed in basso con le porzioni rispettivamente superiore ed inferiore dello stesso muscolo. Pari e di natura striata, esso forma uno strato continuo rivestito all'esterno dalla fascia perifarinea per mezzo della quale contrae i rapporti sopra descritti della faringe.

La tonaca mucosa dell'orofaringe ha la stessa struttura della tonaca mucosa orale, essendo costituita da un epitelio pavimentoso composto e da una lamina propria della mucosa irta di papille e infiltrata di elementi linfoidi riuniti talora in noduli. Le ghiandole faringee sono tubulo-acinose composte, in parte mucose e in parte miste. Le ghiandole faringee mucose, uguali alle omonime della cavità orale, si trovano nella tela sottomucosa, dove questa esiste, altrimenti tra la fascia faringo-basilare e la tonaca muscolare; si trovano in prevalenza nelle pareti posteriore e laterali della faringe, dove formano uno strato continuo nei *recessi faringei del Rosenmuller*.

L'orofaringe è supportata da una ricca **rete linfatica** che può essere distinta in tre componenti:

- una rete mucosa
- una rete sottomucosa
- una rete muscolare

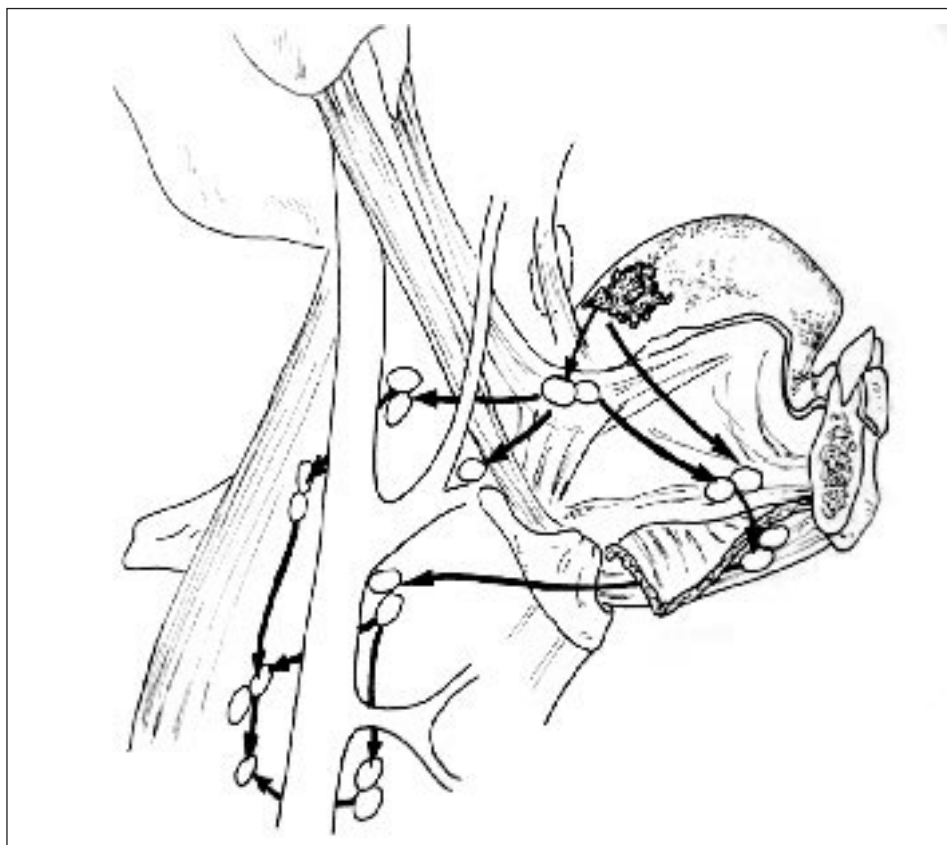


Fig. 14: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

I tre contingenti presentano ampie connessioni tra di loro e con la rete linfatica delle regioni limitrofe (fig. 14).

Le prime stazioni linfatiche tributarie del circolo interstiziale orofaringeo sono rappresentate dai linfonodi latero-cervicali del II-III-IV livello. Stazioni linfatiche di secondo ordine sono rappresentate dai linfonodi del livello IIB e V oltre che del I livello. In tal senso l'interessamento dei linfonodi di queste stazioni assume indice prognostico sfavorevole.

La parete posteriore dell'orofaringe ha un drenaggio in parte afferente ai linfonodi retro faringei ed in parte ai linfonodi del II-III-IV livello.

In sintesi, la stazione linfatica iugo-digastrica (II livello) rappresenta il fulcro della metastatizzazione cervicale del carcinoma orofaringeo.

In caso di carcinomi tonsillari le metastasi sono spesso omolaterali ed al II livello. In caso di carcinomi della regione glosso-epiglottica le metastasi sono spesso bilaterali. Di frequente riscontro appare l'interessamento

Regione	Sedi	Sottosedi
FARINGE	RINOFARINGE	
	OROFARINGE	Parete anteriore i. Base della lingua ii. vallecola
		Parete laterale i. Tonsilla ii. Loggia tonsillare e pilastri palatini iii. Solco amigdalo-glosso
		Parete posteriore
		Parete superiore i. Palato molle (faccia inferiore) ii. Ugola
	IPOFARINGE	

Tab I: Delimitazione topografica dell'orofaringe proposta dall'UICC nel 1987

bilaterale dei linfonodi di diversi livelli. Si assiste spesso infatti all'interessamento del II livello da un lato e III livello dall'altro. Tale aspetto può essere compreso considerando l'estensione sia superficiale, e quindi tributaria di un determinato circuito linfatico, che contemporaneamente in profondità, con interessamento di un altro circuito linfatico, da parte di un tumore che coinvolge quelle logge del pavimento orale tributarie di livelli linfatici più bassi.

Stadiazione attuale ed evoluzione del sistema classificativo

La delimitazione topografica oncologica dell'orofaringe proposta nel 1987 dall'UICC è quella di più larga applicazione. Essa viene considerata una sede anatomica della regione faringea (assieme a rinofaringe ed ipofaringe) estesa dalla giunzione tra palato duro e palato molle alla vallecola glosso-epiglottica.

A partire dalla classificazione UICC del 1987 (III edizione) sono stati enunciati i principi classificativi che a tutt'oggi regolano la classificazione delle neoplasie insorte in questa sede. Anche nella settima edizione UICC/AJCC del sistema di stadiazione TNM delle neoplasie, pubblicata nel 2009, non sono state apportate modifiche rispetto alle versioni precedenti e così i principi di base che oramai da 25 anni ne regolano la classificazione si possono così rappresentare:

OROPHARYNX

Definition: The oropharynx includes the base of the tongue, the inferior surface of the soft palate and uvula, the anterior and posterior tonsillar pillars, the glossotonsillar sulci, the pharyngeal tonsils, and the lateral and posterior pharyngeal walls.	
T1	Tumor is 2 cm or less in greatest dimension.
T2	Tumor is more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension.
T3	Tumor is more than 4 cm in greatest dimension.
T4a	Tumor invades the larynx, deep/extrinsic muscle of the tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible.
T4b	Tumor invades the lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases the carotid artery.

NECK STAGING UNDER THE TNM STAGING SYSTEM FOR HEAD AND NECK TUMORS (EXCLUDING NASOPHARYNX AND THYROID)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed.
N0	There is no regional nodes metastasis.
N1	Metastasis is in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension.
N2	Metastasis is in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or metastasis is in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension; or metastasis is in bilateral or contralateral lymph nodes, none greater than 6 cm in greatest dimension.
N2a	Metastasis is in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension.
N2b	Metastasis is in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.
N2c	Metastasis is in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.
N3	Metastasis is in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension.
U, L A designation of "U" or "L" may be given in addition to indicate the level of metastasis above the lower border of the cricoid cartilage (U) or below the lower border of the cricoid cartilage (L).	

Distant Metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed.
M0	There is no distant metastasis.
M1	There is distant metastasis.

H.TNM Staging for the Larynx, Oropharynx, Hypopharynx, Oral Cavity, Salivary Glands, and Paranasal Sinuses				
<i>Stage Grouping</i>				
Stage O	Th	NO	MO	
Stage I	T1	NO	MO	
Stage II	T2	NO	MO	
Stage III	T3	NO	MO	
	T1	NI	MO	
	T2	NI	MO	
	T3	NI	MO	
Stage IVA	T4a	NO	MO	
	T4a	NI	MO	
	T1	N2	MO	
	T2	N2	MO	
	T3	N2	MO	
	T4a	N2	MO	
Stage IVB	T4b	Any N	MO	
	AnyT	N3	MO	
Stage IVC	AnyT	Any N	MI	

Clinical Stage Grouping by T and N Status

	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4a</i>	<i>T4b</i>
NO	I	II	III	IVa	IVb
NI	III	III	III	IVa	IVb
N2	IVa	IVa	IVa	IVa	IVb
N3	IVb	IVb	IVb	IVb	IVb

Criticità e limiti noti del TNM per l'orofaringe

Considerando il sistema di classificazione TNM UICC/AJCC come uno strumento finalizzato a stratificare i pazienti portatori di una determinata patologia tumorale in raggruppamenti omogenei dal punto di vista prognostico e terapeutico, è possibile fare alcune considerazioni laddove questa stratificazione presenti delle sbavature cliniche conseguenti alla fedele applicazione dei principi teorici che la sostengono.

Come già affermato in precedenza da Calero nel 1990, nel suo contributo alla relazione ufficiale della SIO in occasione del LXXVII congresso

nazionale, una caratteristica peculiare della classificazione di T della regione orofaringea proposta dalla UICC è che, a differenza degli altri distretti testa-collo, l'unico parametro per differenziare tra loro i T è la dimensione del tumore nel suo diametro massimo. In particolare la VII edizione, così come le precedenti, differenzia le varie classi di T dell'orofaringe suddividendole in:

- T1 tumore con la dimensione massima di 2 cm o meno;
- T2 tumore con la dimensione massima compresa tra 2 e 4 cm;
- T3 tumore con la dimensione massima superiore a 4 cm;
- solo per la categoria T4 viene presa in considerazione l'estensione del tumore verso i distretti confinanti ed esclusi, dal punto di vista topografico, dall'orofaringe. Il criterio di quest'ultima categoria è lo stesso che negli altri distretti testa-collo considera T4 tutti i tumori che escono dai confini topografici della regione considerata. Anche nella suddivisione dello stadio T4 in a e b, nuova classificazione che risale alla penultima versione del sistema AJCC/UICC, viene rispettato il criterio adottato per gli altri distretti, considerando lo stadio T4a uno stadio in cui la massa neoplastica è uscita dal distretto di origine ma non ha ancora infiltrato aree vitali e ancora suggestiva di terapia chirurgica, mentre lo stadio T4b, essendo caratterizzato dall'interessamento di strutture vitali (spazio prevertebrale, carotide...) non è più trattabile chirurgicamente.

Come appare evidente la categorizzazione T dell'AJCC/UICC riduce l'orofaringe ad un'uniformità oncologica generale, sorvolando sulle variabili della dinamica tumorale in rapporto ai tessuti o alle sottosedi primitivamente coinvolte e valutando, come unico dato costante, l'indicazione del diametro massimo.

È evidente, come già detto da Calero, che l'esclusiva considerazione della misura maggiore e superficiale della neoplasia, porta ad una visione bidimensionale senz'altro riduttiva nel considerare l'entità neoplastica nella sua totalità privandola della terza dimensione, che rappresenta senz'altro la più importante dal punto di vista oncologico e prognostico in quanto espressione della infiltrazione profonda e quindi direttamente proporzionale al rischio di diffusione metastatica loco-regionale. Una arguta osservazione di Calero, conseguente a questa classificazione troppo generalizzante, mette in evidenza che l'applicazione del solo criterio dimensionale dell'AJCC/UICC porta di fatto a non prevedere nessun caso di T3 per le neoplasie che interessano le sottosedi dell'orofaringe (tonsilla, base lingua, parete posteriore e palato molle) essendo infatti le suddette sottosedi, nel loro

Regione	Sedi	Sottosedi
OROFARINGE	AREA TONSILLARE	i. Tonsilla ii. Pilastro palatino anteriore iii. Pilastro palatino posteriore iv. Solco amigdalo-glosso
	AREA GLOSSO-EPIGLOTTICA	i. Emibasi linguali ii. Vallecole
	PALATO MOLLE	i. Emiveli ii. Ugola
	PARETE POSTERIORE	i. Emipareti

Tab IIa: proposta di suddivisione topografica dell'orofaringe in sedi e sottosedi (di Calero, de Campora 1986)

- T1 Tumore limitato ad una sola sottosede
- T2 Tumore esteso a più di una sottosede, nei limiti della sede
- T3 Tumore esteso a sede adiacente, nei limiti della regione
- T4 Tumore esteso oltre la regione ovvero limitato alla regione con riduzione o abolizione della mobilità della sede

Tab IIb: proposta di classificazione generale (di Calero, de Campora 1986)

- T1 Tumore limitato ad una sottosede
- T2 Tumore esteso a più di una sottosede, nei limiti della sede:
- T2a Tonsilla e pilastro palatino anteriore
 - T2b Tonsilla e pilastro palatino posteriore
 - T2c Tonsilla e ogiva dei pilastri
 - T2d Tonsilla e solco amigdalo-glosso
- T3 Tumore esteso a sede adiacente, nei limiti della regione
- T4 Tumore esteso oltre la regione ovvero limitato alla regione con riduzione o abolizione della mobilità della sede

Tab IIc: proposta di suddivisione dei tumori della sede "AREA TONSILLARE" (di Calero, de Campora 1986)

T1	Tumore limitato ad una sottosedede
T2	Tumore esteso a più di una sottosedede, nei limiti della sede:
T3	Tumore esteso a sede adiacente, nei limiti della regione
T4	Tumore esteso oltre la regione ovvero limitato alla regione con riduzione o abolizione della mobilità della sede
	• T4a Cavo orale • T4b Laringe • T4c Loggia tiro-io-epiglottica • T4d Ipofaringe

Tab IId: proposta di suddivisione dei tumori della sede "AREA GLOSSO-EPIGLOTTICA" (di Calero, de Campora 1986)

diametro maggiore, di dimensioni raramente eccedenti i 4 cm. In conseguenza di ciò si avrebbe, pressochè costantemente, il passaggio dalla categoria T2 alla categoria T4. Per questa lacuna concettuale la classificazione proposta probabilmente è forzata a non considerare la suddivisione in sottosededi, così come per gli altri distretti testa-collo, consentendo con questo escamotage il passaggio graduale dalla classe T1 alla classe T4 di una massa tumorale che crescendo sconfinava necessariamente in più sottosededi nel momento in cui superi i 4 cm di diametro.

L'attribuzione dei T1 e T2 alle neoplasie fino a 4 cm prevede lesioni che occupano solo una sottosedede ed altre che ne eccedono i limiti, comprendendo in una unica categoria differenti strati prognostici. Alla luce di queste considerazioni Calero conclude invitando alla revisione della classificazione dei tumori dell'orofaringe, utilizzando criteri che, se indirizzati, come per altri distretti per sedi e sottosededi, appaiono più razionali e di più corretta applicazione.

Segue quindi la considerazione sulla opportunità di considerare l'orofaringe una regione autonoma e quindi di l'opportunità di suddividerla in sedi e sottosededi più dettagliate dal punto di vista anatomico, con una successiva classificazione che ne rispetti la suddivisione topografica, come viene riportata dalla tabella 13.

La proposta così elaborata è finalizzata ad uscire dai criteri esclusivamente anatomo-patologici dei tumori per considerarli anche dal punto di vista delle possibili soluzioni terapeutiche, portando con se anche la stima del livello prognostico.

Ulteriori considerazioni

Sin dalla sua nascita il sistema di classificazione TNM ha incorporato esclusivamente elementi di estensione anatomica tumorale rilevati con diversi metodi diagnostici; successivamente sono stati identificati e studiati un crescente numero di fattori prognostici tumorali non anatomici. Per iniziare il processo di identificazione e la convalida di questi fattori prognostici finalizzato ad affinare l'attuale sistema TNM, nel 1999 la AJCC ha convocato una Consensus Conference sui fattori prognostici per valutare il ruolo di fattori biologici, genetici, molecolari e altri fattori non anatomici nella stadiazione del cancro. Sono stati nominati diversi gruppi di lavoro per i carcinomi della mammella, colon-retto, della prostata e dell'ovaio. L'accento è stato posto sulla valutazione dei dati esistenti e la correlazione di tali dati con la sopravvivenza.

È stata così identificata una nuova generazione di fattori prognostici caratterizzanti il tumore, con diverso peso specifico; tra i tanti possiamo elencare, a puro titolo di esempio, diversi markers sierologici tumorali, fattori genetici, il grado di ipossia cellulare del tumore, la presenza o meno di ulcerazione. È altresì necessaria però che l'elaborazione di una classificazione unitaria, che comprenda tutti gli approcci fin qui descritti, debba situarsi in un punto che rappresenti il giusto compromesso tra la necessaria completezza, con l'inserimento di fattori prognostici irrinunciabili, e l'applicabilità nella pratica clinica, che obbliga ad individuare il minor numero di parametri con il maggior peso specifico in termini di previsione prognostica.

Va peraltro aggiunto che la stadiazione tumorale è realizzata attraverso la valutazione del campione ottenuta durante la rimozione chirurgica del tumore primario, con particolare attenzione alle caratteristiche istopatologiche. La stadiazione tumorale AJCC/TNM riassume i dati sulla massa tumorale (T), sulla presenza di cellule tumorali a livello dei linfonodi regionali (N), e sulla presenza o meno di metastasi a distanza (M). Tuttavia, questa classificazione fornisce limitate informazioni prognostiche e non predice la risposta alla terapia. È riconosciuto che la risposta terapeutica può variare in modo significativo tra i pazienti all'interno della stessa categoria TNM. Molti recenti studi suggeriscono che lo sviluppo del cancro è controllato dal sistema immunitario dell'ospite, sottolineando l'importanza di includere biomarkers immunologici per la predizione della prognosi e la risposta alla terapia. I dati raccolti da ampie coorti di tumori umani ha dimostrato che la classificazione tumorale basata su dati immunitari ha un valore prognostico che può essere superiore al sistema AJCC/UICC. Pertanto, è imperativo iniziare ad incorporare il punteggio immunitario come fattore prognostico per introdurre questo

parametro come marcatore nella valutazione diagnostica e prognostica di tumori. Nello stesso tempo, la complessità intrinseca dell'immunoistochimica quantitativa, unita alla variabilità dei protocolli tra i laboratori, la varietà delle cellule immunitarie analizzate, e le differenze riguardanti la valutazione dell'infiltrazione immunitaria sottolineano l'urgente necessità di raggiungere una armonizzazione delle tecniche di analisi.

Nel tentativo di promuovere l'immunoscore in setting clinici di routine in tutto il mondo, la Società per l'immunoterapia del cancro (SITC), l'Accademia Europea di immunologia dei tumori, il National Cancer Institute, il National Institutes of Health, USA e "La Fondazione Melanoma" hanno in programma di avviare una task force sull'immunoscore, come possibile nuovo approccio per la classificazione del cancro. Una sintesi preliminare di questo lavoro sarà presentata durante il "Workshop sul microambiente tumorale" del 24-25 ottobre 2012 a Bethesda, Maryland, Stati Uniti. Infine, un "Workshop on Immune Scoring", che si terrà a Napoli nel dicembre del 2012, porterà alla preparazione di un documento di sintesi che fornirà raccomandazioni per l'armonizzazione e l'attuazione dell'immunoscore come un nuovo componente per la classificazione del cancro.

Una possibile proposta operativa

Come ampiamente detto, il sistema classificativo "perfetto" deve ottenere una completa stratificazione dei pazienti all'interno di categorie prognostiche che consentano di indirizzare verso le giuste scelte terapeutiche. Snehal e Lydiatt nel 2008, pur consapevoli della necessaria semplicità come prerogativa irrinunciabile del sistema classificativo ideale, propongono un nomogramma in grado di integrare diverse variabili che possano arricchire la definizione dello stadio tumorale oggetto di studio. Questa stadiazione ad "alta definizione" ben si presta a collocare l'insieme paziente/tumore nel corretto strato prognostico ma non altrettanto bene si presta alla sua applicazione pratica in contesti clinici eterogenei (fig. 15).

Lo stesso Shah nel 2009, pur ammettendo le imperfezioni del sistema classificativo TNM in vigore afferma che: *[...bisogna tenere presente che qualsiasi sistema classificativo è un 'compromesso' tra l'ideale e la 'pratica'. Quanto più complesso il sistema sarà, tanto meno sarà possibile rispettarne i principi. Uno dei principi di base del sistema di stadiazione è che dovrebbe essere applicabile e disponibile ovunque e dovrebbe essere adattabile in tutti i diversi contesti clinici del mondo].*

Con uno sguardo rivolto a questi nuovi e promettenti scenari classificativi e trovando più congeniale al presente, per il nostro punto di vista,

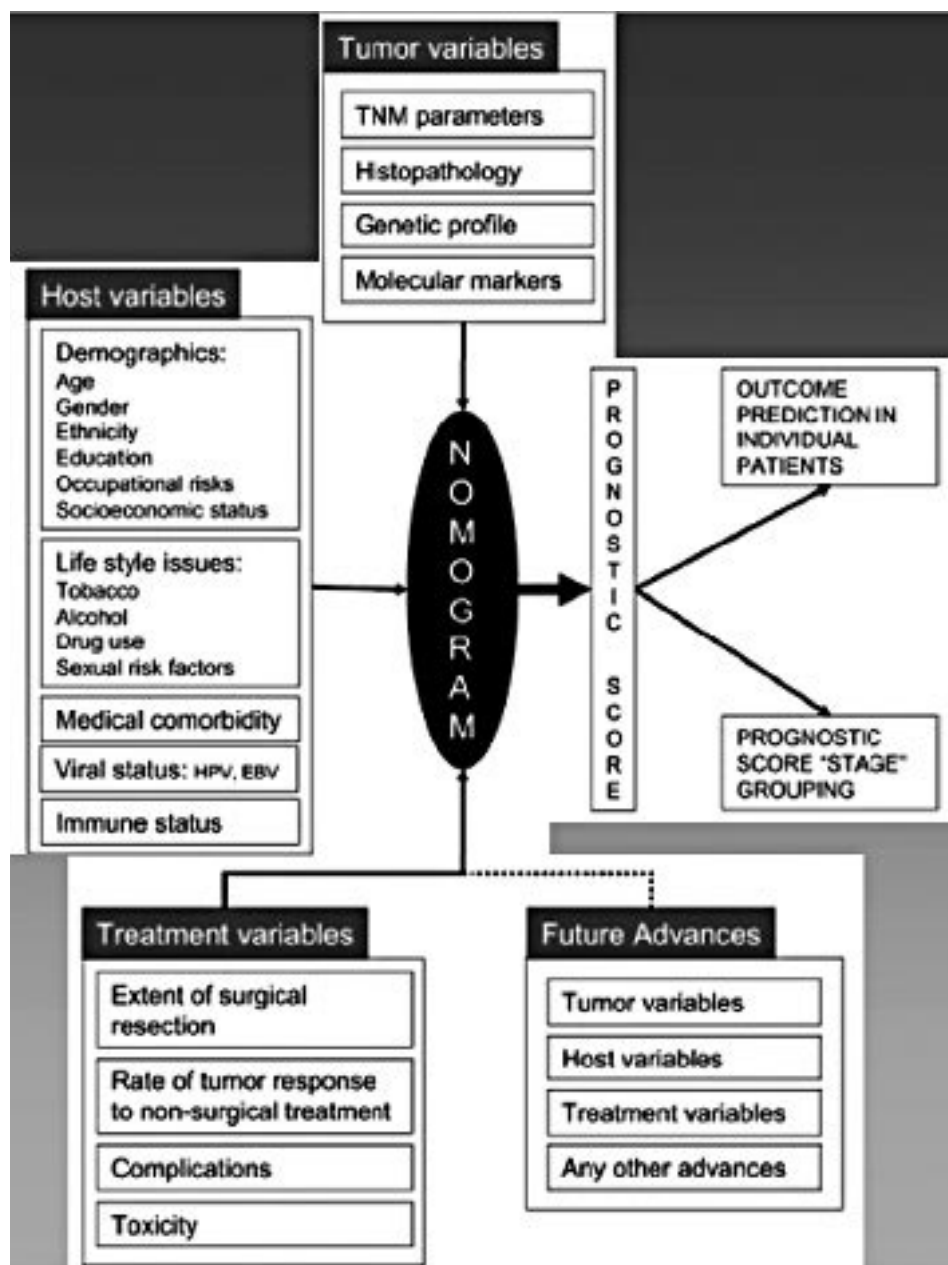


Fig. 15

Regione	Sedi	Sottosedi
FARINGE	RINOFARINGE	
	OROFARINGE	Parete anteriore i. Base della lingua ii. vallecola
		Parete laterale i. Tonsilla ii. Loggia tonsillare e pilastri palatini iii. Solco amigdalo-glosso
		Parete posteriore Parete superiore i. Palato molle (faccia inferiore) ii. Ugola
	IPOFARINGE	

(Tabella AJCC/UICC)

Regione	Sedi	Sottosedi
OROFARINGE	AREA TONSILLARE	i. Tonsilla ii. Pilastro palatino anteriore iii. Pilastro palatino posteriore iv. Solco amigdalo-glosso
	AREA GLOSSO-EPIGLOTTICA	i. Emibasi linguali ii. vallecule
	PALATO MOLLE	i. Emiveli ii. Ugola
	PARETE POSTERIORE	i. Emipareti

Tabella Calearo-de Campora 1990)

Regione	Sedi	Sottosedi
OROFARINGE	AREA TONSILLARE	i. Tonsilla ii. Loggia tonsillare e pilastri palatini iii. Solco amigdalo-glosso
	AREA GLOSSO-EPIGLOTTICA	i. Emibasi linguali ii. vallecule
	PALATO MOLLE	i. Emiveli ii. Ugola
	PARETE POSTERIORE	i. Emipareti

Tab. IIIa: Proposta di suddivisione in sedi e sottosedi

partire da una integrazione del sistema classificativo dell'AJCC/UICC attualmente in vigore con il sistema classificativo proposto da Calearo e de Campora nel 1990, una concreta ulteriore diversificazione potrebbe essere ispirata alla profondità di infiltrazione della mucosa e sottomucosa fino ad arrivare allo strato muscolare, parametro senz'altro direttamente proporzionale al coinvolgimento metastatico dei linfonodi regionali e quindi strettamente correlato alla prognosi del paziente, da rilevare mediante l'indagine radiologica effettuata preferibilmente con la RM e successivamente da certificare con l'esame istologico definitivo.

I risultati di alcuni studi enfatizzano inoltre l'importanza prognostica del volume tumorale e quindi della stadiazione volumetrica o *volumetric staging* (VS), rilevabile dalla indagine RM contestualmente al dato di infiltrazione in profondità. Questo dato, studiato soprattutto per i tumori del rinofaringe, appare essere significativo per i tumori con un volume >60ml.

T1	Tumore limitato ad una sottosed
T2	Tumore esteso a più di una sottosed, nei limiti della sede ed in assenza di interessamento muscolare
T3	Tumore esteso a sede adiacente, nei limiti della regione o limitato alla sede ma esteso anche parzialmente alla parete muscolare
T4	Tumore esteso oltre la regione ovvero limitato alla regione con abolizione della mobilità della sede

Tab. IIIb: Classificazione generale

T1	Tumore limitato ad una sottosed
T2	Tumore esteso a più di una sottosed, nei limiti della sede ed in assenza di interessamento muscolare • Tonsilla / Loggia tonsillare e pilastri palatini • Tonsilla / Solco amigdal-glosso • Loggia tonsillare e pilastri palatini / Solco amigdal-glosso
T3	Tumore esteso a sede adiacente, nei limiti della regione o limitato alla sede ma esteso anche parzialmente alla parete muscolare
T4	Tumore esteso oltre la regione ovvero limitato alla regione con abolizione della mobilità della sede

Tab. IIIc: Proposta di classificazione dei tumori della sede “AREA TONSILLARE”

T1	Tumore limitato ad una sottosed
T2	Tumore esteso a più di una sottosed, nei limiti della sede ed in assenza di interessamento muscolare: • Emibase linguale / Vallecula
T3	Tumore esteso a sede adiacente, nei limiti della regione o limitato alla sede ma esteso anche parzialmente alla parete muscolare
T4	Tumore esteso oltre la regione ovvero limitato alla regione con abolizione della mobilità della sede

Tab. IIId: Proposta di classificazione dei tumori della sede “AREA GLOSSO EPIGLOTTICA”

T1	Tumore limitato ad una sottosed
T2	Tumore esteso a più di una sottosed, nei limiti della sede ed in assenza di interessamento muscolare: • Emivelo / Ugola
T3	Tumore esteso a sede adiacente, nei limiti della regione o limitato alla sede ma esteso anche parzialmente alla parete muscolare
T4	Tumore esteso oltre la regione ovvero limitato alla regione con abolizione della mobilità della sede

Tab. IIIe: Proposta di classificazione dei tumori della sede "PALATO MOLLE"

T1	Tumore limitato alla sede di dimensioni inferiori a 2cm
T2	Tumore limitato alla sede di dimensioni comprese tra 2 e 4 cm ed in assenza di interessamento muscolare
T3	Tumore esteso a sede adiacente, nei limiti della regione o limitato alla sede ma esteso anche parzialmente alla parete muscolare
T4	Tumore esteso oltre la regione ovvero limitato alla regione con abolizione della mobilità della sede

Tab. IIIf: Proposta di classificazione dei tumori della sede "PARETE POSTERIORE"

Un ulteriore parametro da includere nella classificazione di T riguarda infine le caratteristiche immunitarie delle cellule tumorali, con particolare riguardo alla correlazione esistente tra trasformazione tumorale e positività all'HPV, parametro, quest'ultimo, correlato ad un indice prognostico senz'altro più favorevole di un pari T HPV negativo.

La proposta quindi rappresenta l'integrazione tra i seguenti elementi:

1. sistema classificativo tutt'ora in vigore (AJCC/UICC 2009)
2. sistema classificativo proposto da Calero e de Campora nel 1990
3. profondità di infiltrazione tumorale
4. volume tumorale
5. positività all'HPV

Appare indispensabile riconoscere all'orofaringe la dignità di regione anatomica. Secondariamente la suddivisione in sedi e sottosed deve essere semplice e strettamente correlata alla evoluzione del T (tab. III a,b,c,d,e,f).

Si noti che, per quanto riguarda l'area "PARETE POSTERIORE", l'applicazione dell'algoritmo utilizzato per classificare le aree tonsillare, glosso-

epiglottica e palato molle utilizzando la suddivisione in sedi e sottosedì farebbe sorgere dei conflitti nel momento in cui un tumore di dimensioni ragguardevoli e infiltrante rimanesse confinato alla sola parete posteriore (unica sede/sottosede dell'area). In questo caso apparirebbe ragionevole integrare nel giudizio classificativo la dimensione superficiale e la profondità di infiltrazione, essendo la parete posteriore composta da una sola sottosede, il che confinerebbe alla sola categoria T1 un tumore che, crescendo in tutte le direzioni (anche in profondità) rimanesse comunque dentro i limiti della sottosede/sede.

Oltre a queste considerazioni soprattutto di carattere topografico sembrerebbe opportuno, per la nota radiosensibilità dei tumori HPV indotti, introdurre la precisazione HPV+ o HPV- accanto alla classificazione TNM di questa regione.

Tutto quanto fin qui detto si dovrebbe inserire nel più ampio sistema ideale del nomogramma sopra citato, che verrà arricchito nel tempo dai contributi classificativi più opportuni in base al giusto compromesso tra l'importanza dimostrata da studi di evidenza riconosciuta e l'irrinunciabile applicabilità universale richiesta da ogni sistema classificativo.

Bibliografia

1. AJCC. Cancer Staging Handbook; 6th Edition. New York:Springer 2002.
2. AJCC. Cancer Staging Manual; 6th Edition. New York: Springer 2002.
3. UICC. Prognostic Factors in Cancer; 2nd Edition. New York: Wiley Liss 2001.
4. UICC TNM. Classification of Malignant Tumours; 5th Edition. New York: Wiley Liss 1997.
5. UICC TNM. Classification of Malignant Tumours; 6th Edition. New York: Wiley Liss 2002.
6. UICC TNM. Classificazione dei tumori maligni; 6° Edizione. Milano: Raffaello Cortina Ed. 2002.
7. UICC TNM. Supplement. A commentary on uniform use (2nd Edition). New York: 2001.
8. Al-Abdulwahed S, Kudryk W, al-Rajhi N, Hanson J, Jenkins H, Gaedke H, Jha N. Carcinoma of the tonsil: prognostic factors. *J Otolaryngol.* 1997 Oct;26(5):296-9.
9. Albinger-Hegyí A, Stoeckli SJ, Schmid S, Storz M, Iotzova G, Probst-Hensch NM, Rehrauer H, Tinguely M, Moch H, Hegyi I. Lysyl oxidase expression is an independent marker of prognosis and a predictor of lymph node metastasis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC). *Int J Cancer.* 2010 Jun 1;126(11):2653-62.
10. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Sorensen JA, Thomsen J, Krogdahl A, Alvarez J, Barbier L, Santamaria J, Poli T, Sesenna E, Kovács AF, Grünwald F, Barzan L, Sulfaro S, Alberti F. Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Laryngoscope.* 2008 Apr;118(4):629-34.
11. Berg H: Die prognostische relevanz des TNM-systems für oropharynzkarzinome. *Tumor Diagn Ther* 1992;13:171–177.
12. Brandwein-Gensler M, Smith RV. Prognostic indicators in head and neck oncology including the new 7th edition of the AJCC staging system. *Head Neck Pathol.* 2010 Mar;4(1):53-61.
13. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, Scher RL, Dewhirst MW. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 May 1;38(2):285-9.
14. Burke HB: Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1408–1409.
15. Carbone A, Gloghini A, Rinaldo A, Devaney KO, Tubbs R, Ferlito A (2008) The true identity by immunohistochemistry and molecular morphology of undifferentiated malignancies of the head and neck. *Head Neck*
16. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, et al.: A comparison between TNM and TANIS stage grouping for predicting prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:832– 836.
17. Chandler K, Vance C, Budnick S, Muller S. Muscle invasion in oral tongue squamous cell carcinoma as a predictor of nodal status and local recurrence: just as effective

- as depth of invasion? *Head Neck Pathol.* 2011 Dec;5(4):359-63. Epub 2011 Sep 4.
18. Charoenrat P, Pillai G, Patel S, et al.: Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003;39:386-390.
 19. Chen MK, Chen TH, Liu JP, Chang CC, Chie WC. Better prediction of prognosis for patients with nasopharyngeal carcinoma using primary tumor volume. *Cancer.* 2004 May 15;100(10):2160-6.
 20. Chew MH, Khoo JB, Chong VF, et al.: Significance of tumour volume measurements in tongue cancer: A novel role in staging. *ANZ J Surg* 2007;77:632-637.
 21. Chew MH, Khoo JB, Chong VF, et al.: Significance of tumour volume measurements in tongue cancer: A novel role in staging. *ANZ J Surg* 2007;77:632-637.
 22. Chong VF. Tumour volume measurement in head and neck cancer. *Cancer Imaging.* 2007 Oct 1;7
 23. Dreyfuss AI, Clark JR. Analysis of prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991 Aug;5(4):701-12.
 24. Ellis ER, Mendenhall WM, Rao PV, Parsons JT, Spangler AE, Million RR. Does node location affect the incidence of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Aug;17(2):293-7.
 25. Ferlito A, Kenneth O. Devaney, Rinaldo A: Is It Time to Develop an 'Ultrastaging System' for Use in Patients With Head and Neck Malignancies? *The Laryngoscope*
 26. Ferlito A, Rinaldo A: The future of the TNM staging system in laryngeal cancer: time for a debate? *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2008) 265:1441-1443
 27. Galon J, Pages F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA, Gajewski TF, Ascierto PA. The Immune Score as a New Possible Approach for the Classification of Cancer. *J Transl Med.* 2012 Jan 3;10(1):1.
 28. Groome PA, Schulze K, Boysen M, et al.: A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck* 2001;23:613-624.
 29. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck.* 2001 Aug;23(8):613-24.
 30. Haigentz M, Jr.: Aerodigestive cancers in HIV infection. *Curr Opin Oncol* 2005;17:474-478.
 31. Hart AA, Mak-Kregar S, Hilgers FJ, et al.: The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a nationwide study of oropharyngeal carcinoma in The Netherlands. *Cancer* 1995; 75:2656-2662.
 32. Häyry V, Mäkinen LK, Atula T, Sariola H, Mäkitie A, Leivo I, Keski-Säntti H, Lundin J, Haglund C, Hagström J. Bmi-1 expression predicts prognosis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Br J Cancer.* 2010 Mar 2;102(5):892-7.
 33. Henson DE, Ries L, Shambaugh EM. Survival results depend on the staging system. *Semin Surg Oncol.* 1992 Mar-Apr;8(2):57-61.
 34. Henson DE. Future directions for the American Joint Committee on Cancer. *Cancer.* 1992 Mar 15;69(6 Suppl):1639-44.
 35. Hong DY, Lee BJ, Lee JC, Choi JS, Wang SG, Ro JH. Expression of VEGF, HGF, IL-6,

- IL-8, MMP-9, Telomerase in Peripheral Blood of Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2009 Dec;2(4):186-92.
36. Jatin Shah: Concerning the editorial "The future of the TNM staging system in laryngeal cancer: time for a debate?" by Ferlito and Rinaldo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2009) 266:155
 37. Jones GW, Browman G, Goodyear M, et al.: Comparison of the addition of T and N integer scores with TNM stage groups in head and neck cancer. *Head Neck* 1993;15:497-503.
 38. Jones GW, Browman G, Goodyear M, Marcellus D, Hodson DI. Comparison of the addition of T and N integer scores with TNM stage groups in head and neck cancer. *Head Neck*. 1993 Nov-Dec;15(6):497-503.
 39. Kalogera-Fountzila A, Karanikolas D, Katodritis N, Samantas E, Sarafopoulos A, Ikonomou I, Zamboglou N, Tselis N, Dimitriadis AS, Fountzilas G; AJCC (American Joint Committee on Cancer). Prognostic factors and significance of the revised 6th edition of the AJCC classification in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2006 Aug;182(8):458-66.
 40. Kiricuta I. Pitfalls of the tnM classification of head and neck tumors. *Oncol Rep*. 1994 Jan;1(1):221-4.
 41. Kneijens JL, Hauptmann M, Pameijer FA, Balm AJ, Hoebbers FJ, de Bois JA, Kaanders JH, van Herpen CM, Verhoef CG, Wijers OB, Wiggeraad RG, Buter J, Rasch CR. Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2011 Mar;33(3):375-82. doi: 10.1002/hed.21459.
 42. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al.: High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:106-112.
 43. Lahaye T, Antoine P. [Assessment of extension and staging of oral cancers]. *Rev Belge Med Dent* (1984). 1994;49(1):60-5.
 44. Lee AW, Foo W, Poon YF, Law CK, Chan DK, O SK, Tung SY, Ho JH. Staging of nasopharyngeal carcinoma: evaluation of N-staging by Ho and UICC/AJCC systems. Union Internationale Contre le Cancer. American Joint Committee for Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996;8(3):146-54.
 45. Lee BJ, Wang SG, Choi JS, Lee JC, Goh EK, Kim MG. The prognostic value of telomerase expression in peripheral blood mononuclear cells of head and neck cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 2006 Apr;29(2):163-7.
 46. Lee CC, Chu ST, Ho HC, Lee CC, Hung SK. Primary tumor volume calculation as a predictive factor of prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2008 Jan;128(1):93-7.
 47. Lee CC, Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, Chou P. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: significance for survival. *Auris Nasus Larynx*. 2008 Sep;35(3):376-80.
 48. Liao XB, Mao YP, Liu LZ, Tang LL, Sun Y, Wang Y, Lin AH, Cui CY, Li L, Ma J. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Dec 1;72(5):1368-77.

49. Licitra L, Locati LD, Bossi P, Cantù G. Head and neck tumors other than squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2004 May;16(3):236-41.
50. Lydiatt WM, Schantz SP: Biological staging of head and neck cancer and its role in developing effective treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev* 1996;15:11-25.
51. Lydiatt WM, Shah JP, Hoffman HT: AJCC stage groupings for head and neck cancer: Should we look at alternatives? A report of the Head and Neck Sites Task Force. *Head Neck* 2001;23:607- 612.
52. Lydiatt WM, Shah JP, Hoffman HT; Head and Neck Sites Task Force. American Joint Committee on Cancer. AJCC stage groupings for head and neck cancer: should we look at alternatives? A report of the Head and Neck Sites Task Force. *Head Neck*. 2001 Aug;23(8):607-12.
53. Mak-Kregar S, Schouwenburg PF, Baris G, Hilgers FJ, Hart AA. Staging and prognostic factors in carcinoma of the base of the tongue. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1992 Apr;17(2):107-12.
54. Manikantan K, Sayed SI, Syrigos KN, Rhys-Evans P, Nutting CM, Harrington KJ, Kazi R. Challenges for the future modifications of the TNM staging system for head and neck cancer: case for a new computational model? *Cancer Treat Rev*. 2009 Nov;35(7):639-44.
55. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer*. 2000 May 20;89(3):300-4.
56. O'Sullivan B, Shah J. New TNM staging criteria for head and neck tumors. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(1):30-42.
57. Paleri V, Mehanna H, Wight RG. TNM classification of malignant tumours 7th edition: what's new for head and neck? *Clin Otolaryngol*. 2010 Aug;35(4):270-2.
58. Pameijer FA, Balm AJ, Hilgers FJ, Muller SH. Variability of tumor volumes in T3-staged head and neck tumors. *Head Neck*. 1997 Jan;19(1):6-13.
59. Partridge M, Gaballah K, Huang X. Molecular markers for diagnosis and prognosis. *Cancer Metastasis Rev*. 2005 Jan;24(1):71-85.
60. Patel SG, Lydiatt WM. Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical? *J Surg Oncol*. 2008 Jun 15;97(8):653-7.
61. Patel SG, Shah JP (2005) TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 55:242-258
62. Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *Cancer J Clin*. 2005 Jul-Aug;55(4):242-58
63. Piccirillo JF: Purposes, problems, and proposals for progress in cancer staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121: 145-149.
64. Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, Noack F, Schild SE, Thorns C. Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol*. 2011 Oct;187(10):626-32.
65. Schantz SP: Carcinogenesis, markers, staging, and prognosis of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 1993;5:483-490.

66. Schoder H, Yeung HW: Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34:180–197.
67. Shah J: Concerning the editorial “The future of the TNM staging system in laryngeal cancer: time for a debate?” by Ferlito and Rinaldo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2009) 266:155
68. Singh B, Balwally AN, Shaha AR, et al.: Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. The human immunodeficiency virus connection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122: 639–643.
69. Snehal G. Patel, Lydiatt WM: Staging of Head and Neck Cancers: Is It Time to Change the Balance Between the Ideal and the Practical? *Journal of Surgical Oncology* 2008;97:653–657
70. Snyderman CH, Wagner RL: Superiority of the T and N integer score (TANIS) staging system for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:691–694.
71. Sotiriou C, Lothaire P, Dequanter D, et al.: Molecular profiling of head and neck tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:211–214.
72. Piccirillo JF: Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:593–602.
73. Spiro RH, Guillemondegui O, Jr., Paulino AF, et al.: Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck* 1999;21:408–413.
74. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al.: Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345–350.
75. Straetmans JM, Olthof N, Mooren JJ, de Jong J, Speel EJ, Kremer B. Human papillomavirus reduces the prognostic value of nodal involvement in tonsillar squamous cell carcinomas. *Laryngoscope*. 2009 Oct;119(10):1951-7.
76. Studer G, Lütolf UM, El-Bassiouni M, Rousson V, Glanzmann C. Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. *Acta Oncol*. 2007;46(3):386-94.
77. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M Jr, Suárez C, Van der Poorten V, Hermans R, Rodrigo JP, Devaney KO, Ferlito A. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head Neck*. 2010 Dec;32(12):1693-711.
78. Weber A, Tannapfel A. [Prognostic factors in head-neck carcinomas]. *HNO*. 2002 Jan;50(1):35-42.
79. Yarbro JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2436-46.
80. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, et al.: A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg* 2000;180:139–143.
80. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, et al.: A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg* 2000;180:139–143.

VALIDITY AND LIMITS OF OROPHARYNX TNM

G. Bellocchi, A. Rocco

Anatomy and natural history of oropharynx tumours

The description of the anatomy of the area, together with an analysis of the natural history of the oropharynx is needed as the neoplasm development, understood as an infiltrative advancement in the affected area, necessarily follows field made up of biological tissues, and inside them, proceeds along preferential channels of less resistance with respect to others. In other words, at all times the “neoplasm front” has the possibility of carrying out its next infiltrative step in any direction at 360° (including, therefore, theoretically the possibility of going back the same way) but in the end, it will always choose the least tiring way (with the exception of certain forms of tissue wasting) which is often led by the anatomical continuity of the tumoral tissue or otherwise favoured by the local dynamics of the affected territory, particularly important in muscular tissue. It is to this end then, that the anatomical study, and in particular the distribution of muscular strips which make up the main support of this area, assumes a vital importance in understanding the natural history of oropharyngeal cancers and becomes unavoidable for the correct staging of tumours in this area.

Going from top to bottom, the pharynx corresponds successively to the nasal indentation, the mouth and the larynx. For this reason it is divided into three portions as follows, a higher portion which is the *rinopharynx*, a middle portion which is the *oropharynx* and the lower portion called the *hipopharynx* (fig. 1).

The object of our study, **the oropharynx**, corresponds to the oral portion of the pharynx and extends to the horizontal area that intersects the joining of the hard and soft palates on the median line up to the horizontal area that passes by the hyoid bone, to find itself in front of the spine and behind the oral cavity, from which it is separated by the neck of the jaw with the tonsils. Sizes naturally vary from person to person, but they can be estimated at approximately a 4cm on each side, with a sight predominance of the transversal side, which with respect to the proportions just given, can be as large as 5 cm.

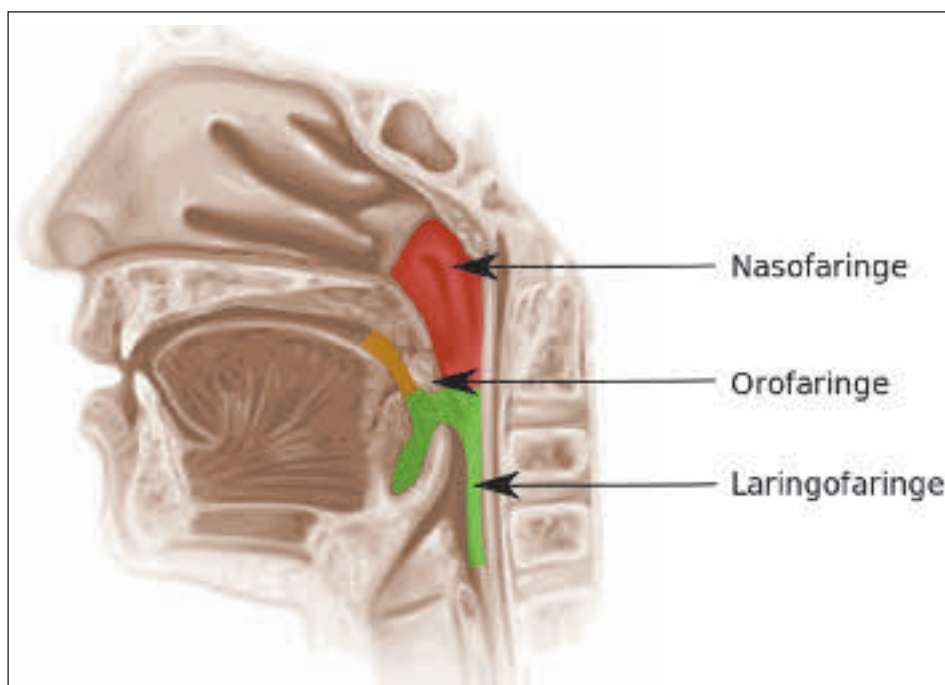


Fig. 1

REPORTS (fig. 2)

The oropharynx should be considered as having two side walls, a front and back wall, and finally an upper wall. The last wall of the cube which represents this area, the lower wall, is virtual and continues down to the hypopharynx. For the needs of this article, therefore, it can be ignored, as being virtual, it cannot be the source of growth of tumours.

THE ANTERIOR WALL

is missing for the most part, as in the overlying rinopharynx, and is made mainly of a large opening, its boundaries being from the back margin of the soft palate above to the V tongue at the bottom. Below the V tongue and up to the horizontal area of the hyoid bone, which represents the lower border of the oropharynx, this is made up of the root of the tongue and the tongue tonsil. From this wall the epiglottis protrudes with its mobile ability at the base of the tongue and the side wall of the pharynx, which demarcates the glosso-epiglottid vallecula. The back of this is reinforced by the membrane: io-epiglottic stretched between the body of the hyoid bone and the middle portion of the epiglottis tongue. This

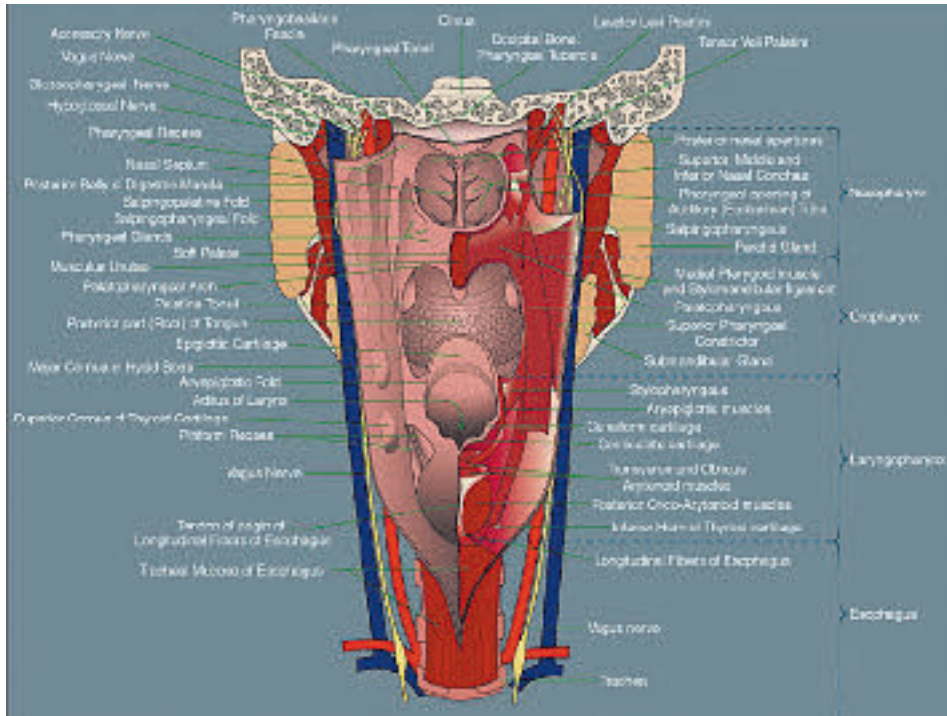


Fig. 2: 3D Anatomy for Head and Neck Surgery-Primal picture Ltd

fibrous-connected ligament demarcates above the place of the io-tiro-epiglottis, full of fibrous-fatty tissue.

The io-epiglottid membranes (fig. 3, 4) forms a barrier to the possible diffusion of a neoplastic infiltration process at the beginning of the glosso-epiglottid area, which for this reason, in the first stages of neoplasma growth, will follow a preferential diffusion line towards areas of weaker anatomical resistance, deeply infiltrating the muscle at the base of the tongue, the external tongue muscle and that of the hole mouth pevis. Proceeding along an ideal horizontal path from back to front, beginning at the root of the tongue towards the internal face of the jaw, we find the genio-glossus muscle, which constitutes the most important part of the tongue. It starts from the front on the spina mentalis of the jaw and at the back, the body of the hyoideus bone and the epiglottis. Opening up like a fan, this muscle has a frontal concave curve and sends its fibres as far as the point of the tongue, its outermost margins insert themselves in the mucus of the back of the tongue and that of the side margins.

For the above-mentioned reasons (fig. 5, 6), knowledge of the tongue muscle is important to understand how glosso-epiglottid tumours can

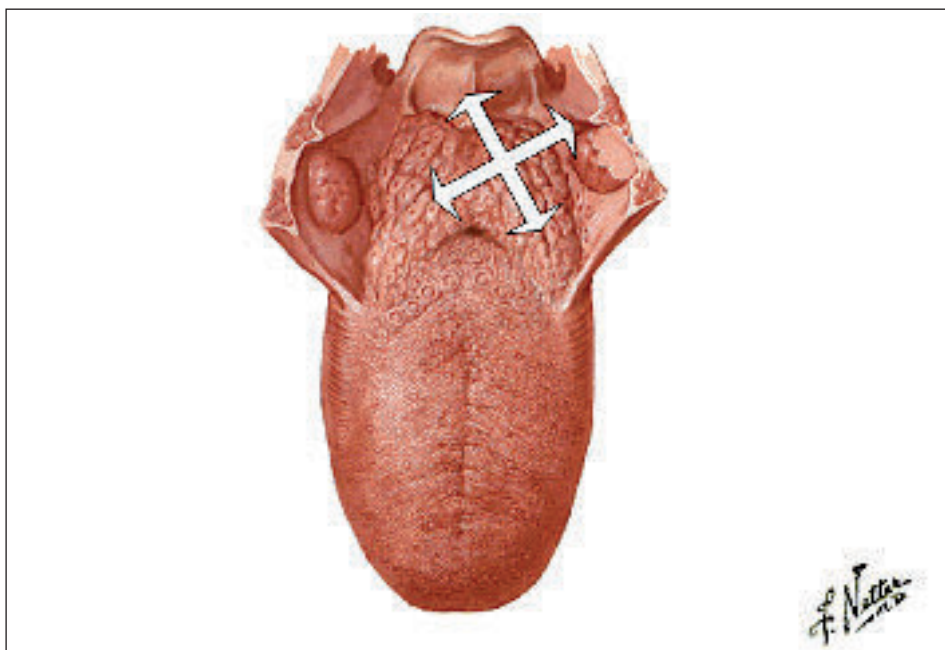


Fig. 3: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

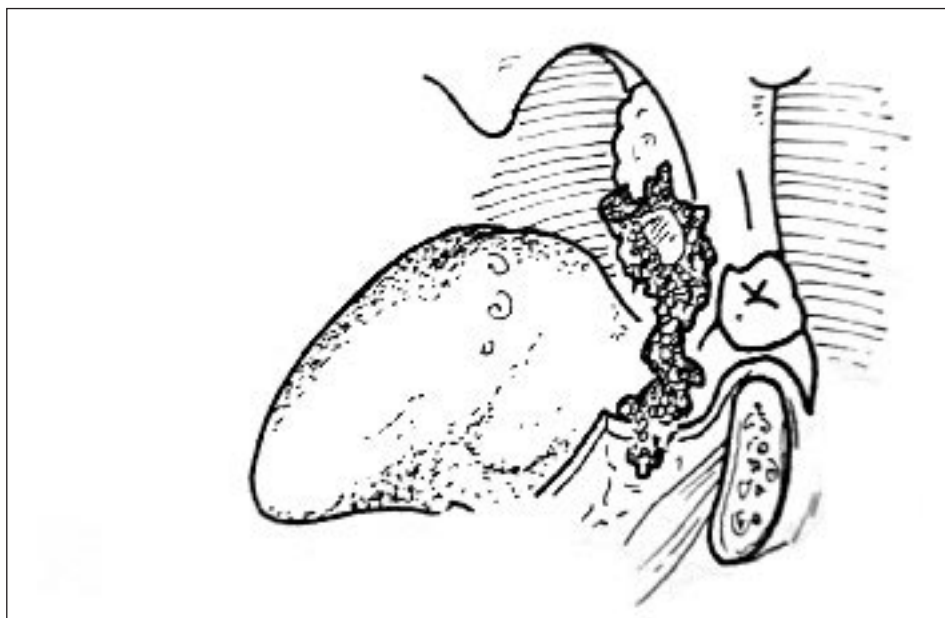


Fig. 4: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

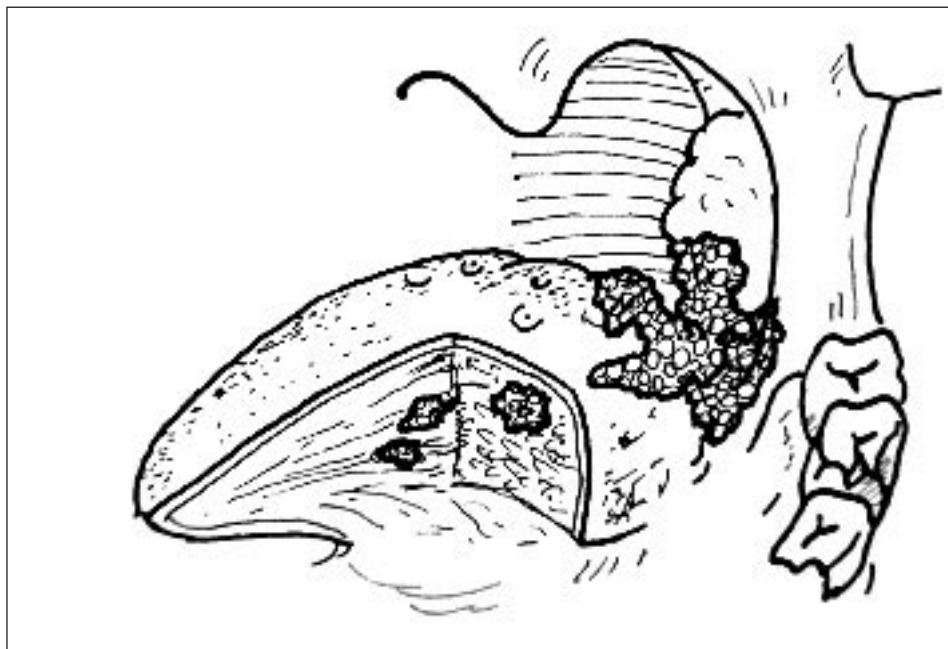


Fig. 5: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

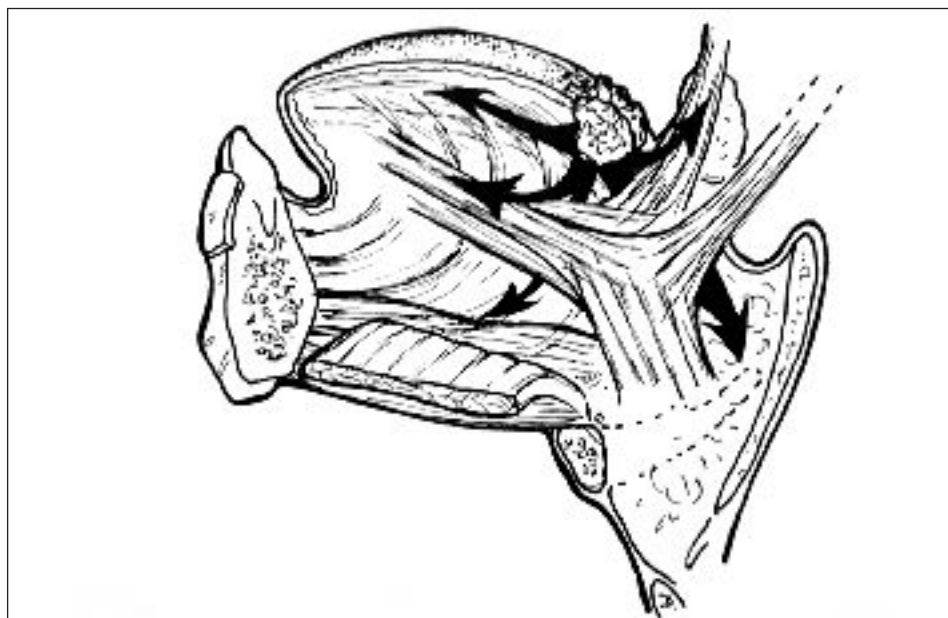


Fig. 6: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

deeply infiltrate the tongue. The muscle's movement favours in particular the progression of tumor plugs along the muscle fibers, tendentially on the top towards the back and tip of the tongue and towards the internal side of the jaw. The conjunction between the genio-glossus muscle and the genio-hyoideus ones constitutes another entrance point for cancer progression. Lower down the muscle floor made up of the mylo-hyoideus muscle and the back underbelly of the gastric muscles, whose fibers are without barriers, offer other grounds for tumor infiltration into the body of the tongue. All this explains how deep infiltration of the base of the tongue can proceed with a rapid and often unapparent colonization of the body of the tongue and muscle layer of the mouth.

THE SIDE WALLS

Continue as the Rosenmuller pharyngeal recess and in these accumulations of lymphatic tissue can be found. In the foremost part of these, in an intermediate position between the oropharynx and the oral cavity is the **tonsil region**, which corresponds to the part of the *istmo* of the jaws occupied by the palate tonsil. This is situated behind and to the side of the oral cavity immediately medially in the cheekbone region and at the jaw-pharyngeal space, in front of the actual oropharynx, under the palate area, above the tongue area. The tonsil area, including between the front and back pillars of the soft palate extends as far as the side margin of this membranous-muscle, below, it corresponds to the side margin of the tongue and the side wall of the pharynx.

Given its triangular form, the tonsil opening offers a front and back wall, a side, or rear wall, a peak and finally a base.

The front wall of the tonsil lodge is made up of the front pillar of the palate layer which separating itself from the front face, on each side of the base of the uvula, carries on laterally and therefore down and forward to end at the base of the tongue immediately behind the back extremity of the V tongue. It is precisely this arch, that continuing with that of the other side forming a long round arch, closed at the bottom by the base of the tongue, makes the profile of the jaw istmo.

The back wall is made up of the back pillar of the palate layer. This posterior arch detaches, as its same front one, from the base of the uvula and carries on obliquely down and backwards to end at the sides of the pharynx.

The side or rear wall of the tonsil lodge is formed from the different floors that make up the side wall of the pharynx. The floors in numbers of three correspond from the inside outwards as far as the tonsilo-glossus muscle, to the pharynx aponeurosis and the constriction muscle of the upper pharynx.

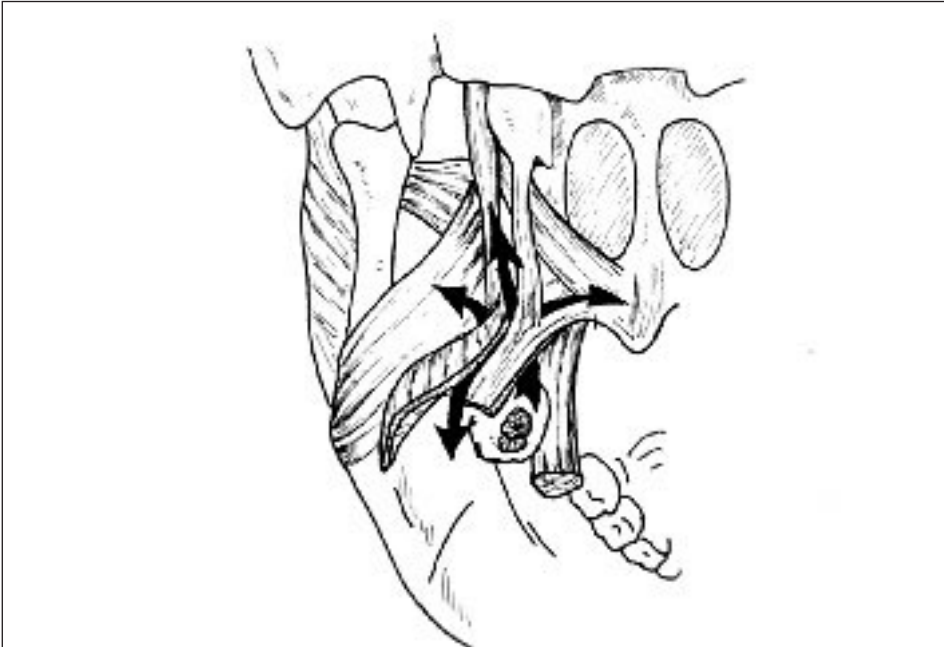


Fig. 7: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

The peak of the tonsil lodge is nothing other than the angle formed by the reciprocal moving away of the two pillars of the palate layer. In this point, between the tonsil and beginning of the two arches there is a triangular depression called *small upper tonsil depression*, of varying size.

The base continues without limit with the glosso-pharyngeal ridge and the side wall of the pharynx.

The tonsil is contained in the aforementioned lodge and is separated from the depression walls by a thin veil of loose connective tissue (in which abscesses or peri-tonsil phlegm can form) (fig. 7).

From an oncological point of view (fig. 8), the relation between the front-side region of the tonsil lodge and the adjoining tongue and the *pelvi buccale* with the neural-vascular structures therein, takes on great importance. As we have seen, the base of the tonsil lodge rests on the forceful upper muscle of the pharynx, which with its layers puts the bottom of the lodge in direct contact with the base of the tongue and further back near the pterygoideus dip, structures joined by the forceful upper muscle layers. An eventual progression of the oropharyngeal wall gives an opportunity to the tumorous infiltration to invade other vascular-neural neck muscles. Going in a medium-lateral direction the stylo-gloss muscle is found, this goes from the styloid process towards the tip of the tongue, its path following

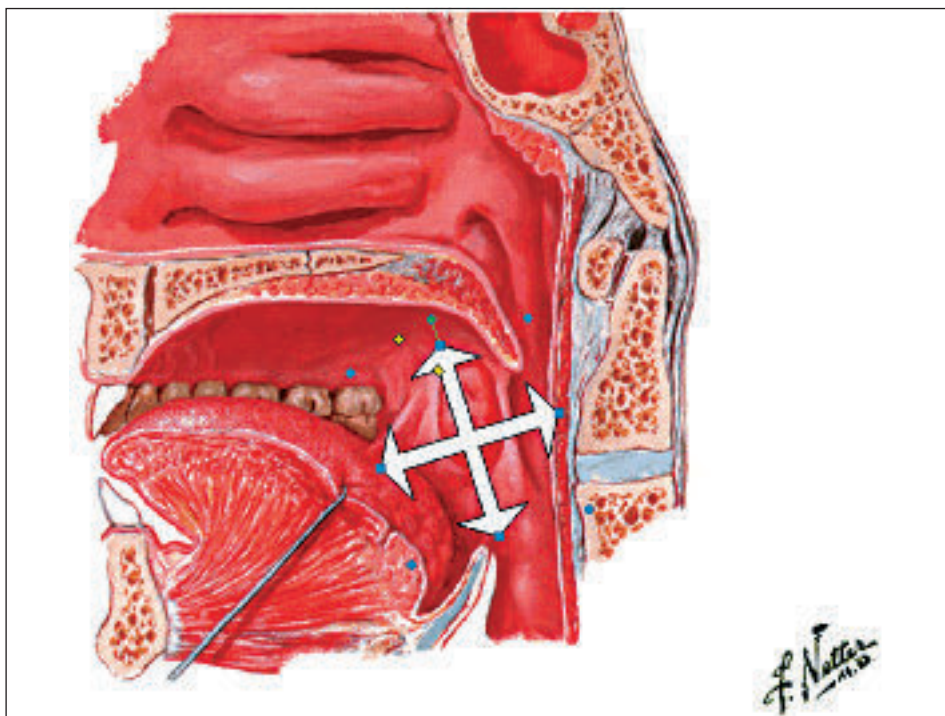


Fig. 8

the tongue's nerve and the infiltration of which gives rise to a painful spreading syndrome to the body of the tongue and jaw, which accompanies tonsil tumours with a deep impression in the lodge (fig. 9).

Another escape route for an advanced neoplasm is offered by the passage of the tonsil blood vessels through the lower and peri-pharyngeal layers which put the actual lodge in direct contact with the small para-pharyngeal space, occupied by the upward palate artery, the glosso-pharyngeal nerve, the upward palate veins and the stylo-hyoideus ligament (fig. 10).

THE REAR WALL

Quite visible when the patient opens the mouth wide, corresponds to the dent of the axis. Its appearance is lumpy (?) due to the presence of numerous lymphatic follicles and abundant mucipar glands. By the intercrossing of the deep cervical layer, it rests on the pre-vertebral muscles and on the front longitudinal ligament of the vertebra, which are separated by the 2nd and 3rd vertebral neck bones. A gap, known as the rear pharynx and filled by connective space, separates the pharynx from the deep cervical layer, allowing it movement during swallowing. Laterally, the oro-pharynx

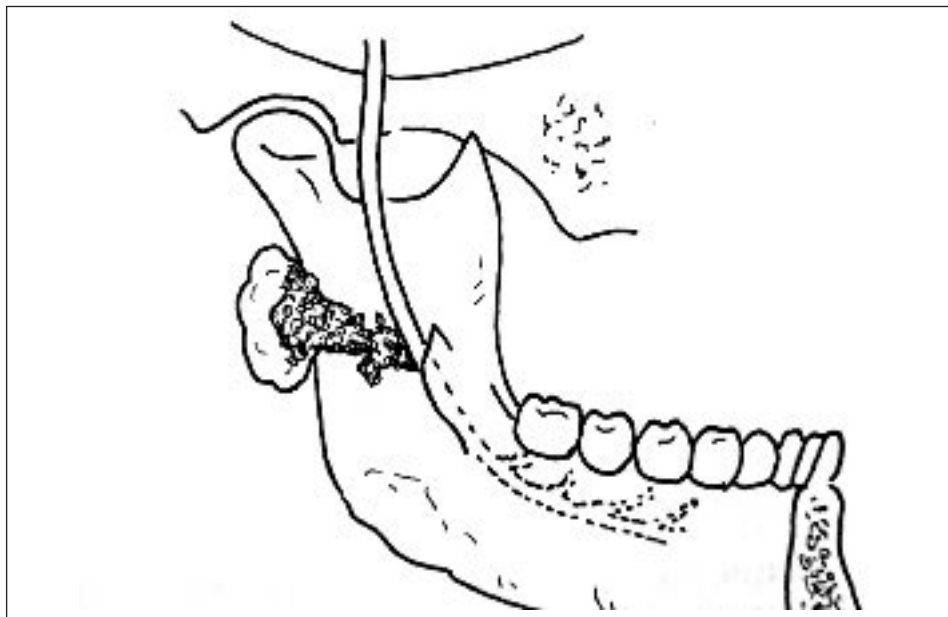


Fig. 9: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

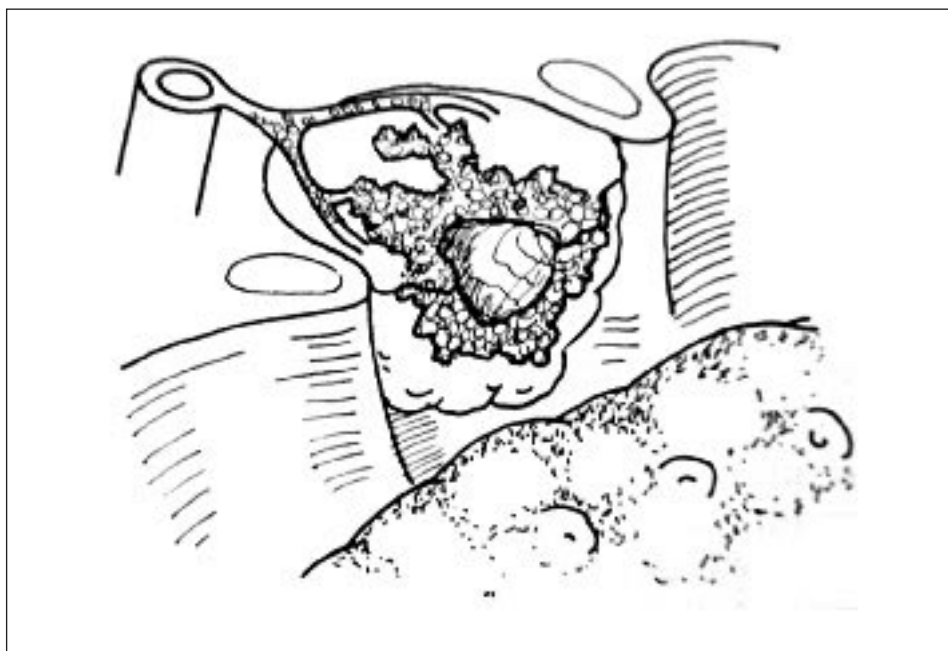


Fig. 10: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

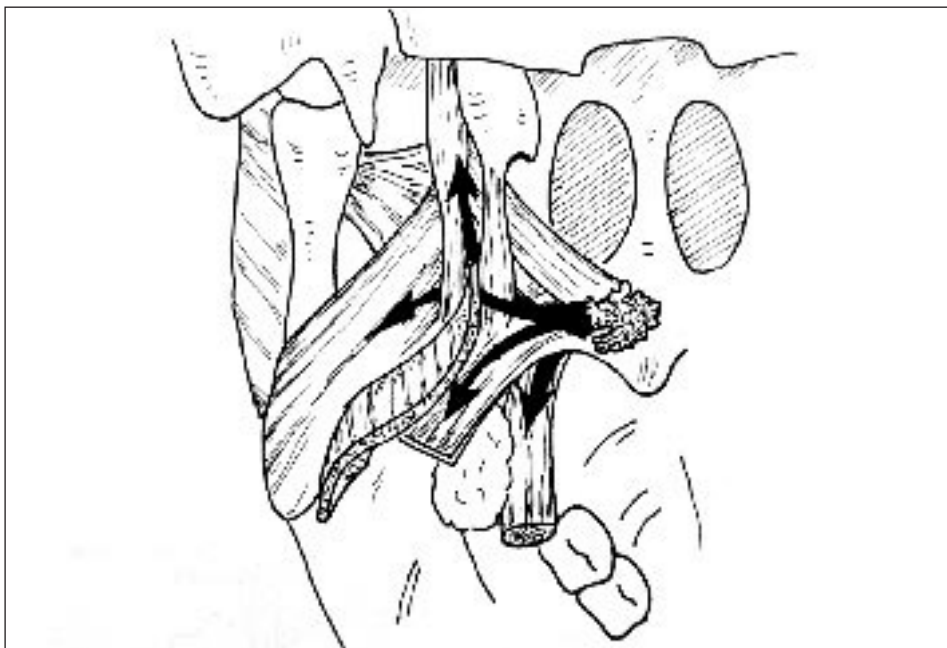


Fig. 11: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

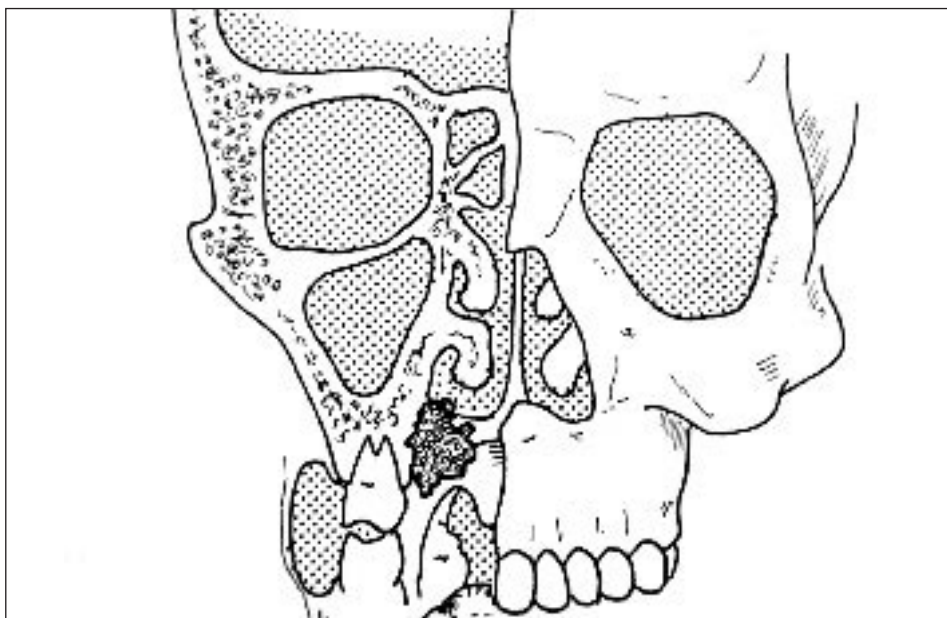


Fig. 12: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

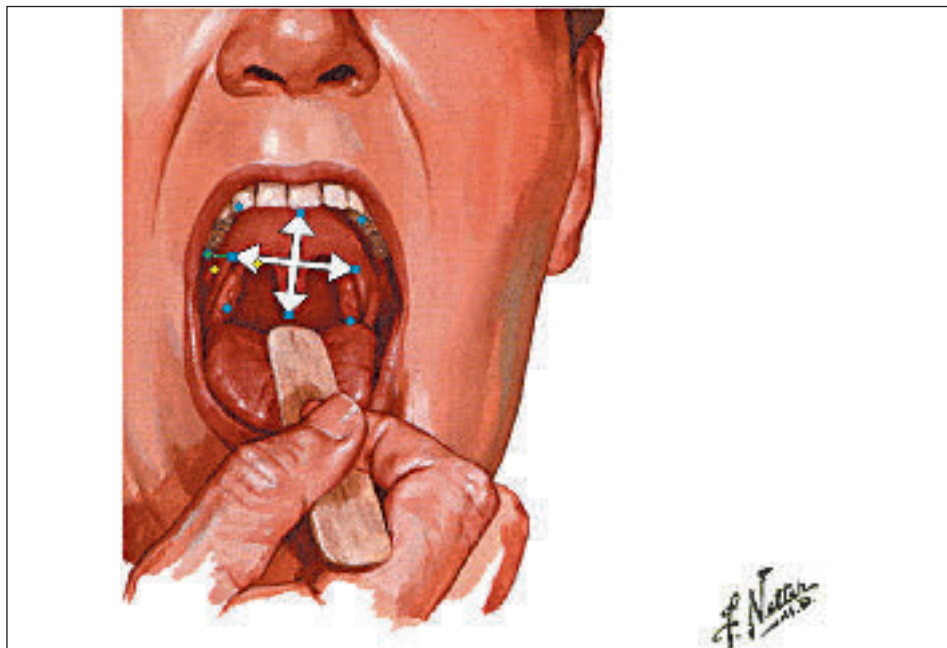


Fig. 13: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

borders the jaw pharynx space and is then closed laterally by the internal pterygoid muscle, in this space are contained the internal carotid artery, the internal jugular vein, the glosso-pharyngeal nerves, vagus and hypoglossal, and at the back also by the sympathetic nerve shaft (fig. 11, 12).

THE UPPER WALL

Is also virtual when in resting mode but to see it properly we have to consider it during the swallowing process, when the soft palate comes into contact with the rear wall of the oropharynx with its free edge (fig. 13). It is in this precise moment that the palate prepares itself to close the upper cavity of the oropharynx and to separate it from the overhanging nasopharynx. From a topographical and anatomic-oncological point of view, the lower surface of the soft palate is, as such, part of the oropharynx. The palate elevator, the veil palate tensor, the uvula muscle, the glosso-palate muscle and the pharyngo palate muscle are found on the palate. The direction of these muscle fibres of, taken as a whole, creates directional and preferential flows for the neoplasm growth which, originating from the veil palate, can reach the intrinsic muscles of the body of the tongue and towards the pharyngeal wall. The “aponeurotic” structures of the soft palate constitute, up until the advanced stages of cancerous growth, a

hurdle to the progression of the tumour into its full depth but which tends to assume a “carpet” appearance, thus making it easy to reach the side muscles (peristaphyline muscles) with the frightening complication of an early invasion, other than the above- described starting points, of the infra-temporal lodge with an eventual invasion of the cranial base and the temporal cavity, through the Eustachio tube.

From a structural point of view the pharynx and consequently the oropharynx, which represents its oral part, is composed of three layers one above the other: an external lining, an internal mucous membrane and a medium or fibrous lining of a fibrous-elastic nature situated between the two. The external lining is made up essentially of the middle constricting muscle of the pharynx that continues above and below with respective superior and inferior parts of the same muscle. Similar and of streaked nature, it forms a continuous layer coated externally by the (peripharynx) band with which the above described parts of the pharynx contract.

The mucous lining of the oropharynx has the same structure as the oral mucous lining being made up of a composite paved epithelium and a thin layer of the oral mucous membrane bristled with papilous protusions infiltrated by lymphoid elements joined in nodules. The pharynx glands are (composed of tubule acinose) partly mucous and partly mixed. The mucous pharynx glands as those similar in the oral cavity, are found in the mucous underlining, where this exists, otherwise between the basic pharyngeal layer and the muscle lining, they are mainly found in the rear and side walls, where they form a continuous layer in the *pharyngeal Rosenmuller recesses*.

The oropharynx is supported by a strong lymphatic network that can be distinguished in three elements:

- a mucous membrane network
- An underlying mucous membrane network
- A muscular network

The three elements have ample connections between themselves and with the lymphatic network of nearby areas (fig. 14).

The first lymphatic tributary stations of the interstitial oropharynx circuit are represented by the side cervical lymph nodes at the II-III-IV level. The lymphatic stages of the second order are represented by the lymph nodes of level I, IIb and V. In this way the involvement of the lymph nodes of these stages assumes an adverse prognostic index. The rear wall of the oropharynx drains partly afferent to the rear pharyngeal lymph nodes and partly to the II-II-IV level lymph nodes.

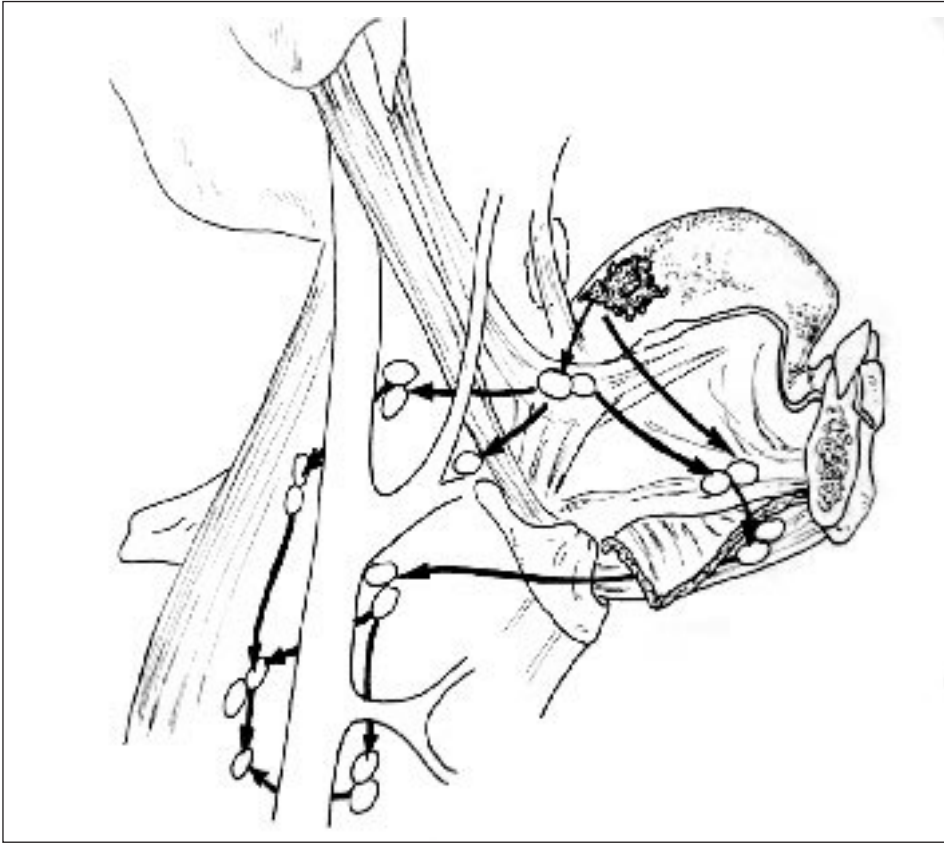


Fig. 14: de Campora E. Rel. Uff. del LXXVII Congr. SIO 1990

In short, the lymphatic (iugo-dygastric) stage (II level) represents the pivotal point of cervical metastasis of the oropharyngeal cancer.

In the case of tonsil cancer, the metastasis is often on the same side and at the II level. In the case of cancer of the glosso-epiglottic area, the metastasis is often on both sides. It is frequently noted that there is bilateral involvement of the different level lymph nodes. We often find second level involvement on one side and third level on the other.

Such a situation can be understood taking into consideration the surface extension, and therefore also the tributary extension, of a particular lymphatic circuit, contemporaneously in its depth, involving also another lymphatic circuit, of a tumour involving the tributary oral floor lodges of a lower lymphatic level.

Area	site	subsite
Pharynx	RINOpHarynx	
	oropharynx	Rear wall Back of the tongue Vallecula
		Side wall Tonsil Tonsil wall and palate pillar Glossotonsillar sulci
		Rear wall
		Upper wall Soft palate (lower part) Uvula
	ipopharynx	

Table 1: topographic delimitation of the oropharynx proposed in 1987 by UICC

Current staging and evolution of the classification system

The oncological topographic delimitation of the oropharynx proposed in 1987 by UICC is the one of most common used. It is considered as an anatomic site of the pharynx region (the same applies to the ryncharynx and hypopharynx) extending from the soft and hard palate junction to the glosso-epiglottic vallecula.

From the UICC 1987 classification (III edition), classifying principles were pronounced and today still regulate the classification of neoplasm development in these areas. Even in the seventh edition of UICC/AJCC's staging of the TNM system of neoplasmas, published in 2009, no changes were made compared to previous versions and therefore the basic principles from 25 years ago regulating the classification can be illustrated as follows:

OROPHARYNX

Definition: The oropharynx includes the base of the tongue, the inferior surface of the soft palate and uvula, the anterior and posterior tonsillar pillars, the glossotonsillar sulci, the pharyngeal tonsils, and the lateral and posterior pharyngeal walls.	
T1	Tumor is 2 cm or less in greatest dimension.
T2	Tumor is more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension.
T3	Tumor is more than 4 cm in greatest dimension.
T4a	Tumor invades the larynx, deep/extrinsic muscle of the tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible.
T4b	Tumor invades the lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases the carotid artery.

NECK STAGING UNDER THE TNM STAGING SYSTEM FOR HEAD AND NECK TUMORS (EXCLUDING NASOPHARYNX AND THYROID)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed.
N0	There is no regional nodes metastasis.
N1	Metastasis is in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension.
N2	Metastasis is in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or metastasis is in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension; or metastasis is in bilateral or contralateral lymph nodes, none greater than 6 cm in greatest dimension.
N2a	Metastasis is in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension.
N2b	Metastasis is in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.
N2c	Metastasis is in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.
N3	Metastasis is in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension.
U, L A designation of "U" or "L" may be given in addition to indicate the level of metastasis above the lower border of the cricoid cartilage (U) or below the lower border of the cricoids cartilage (L).	

Distant Metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed.
M0	There is no distant metastasis.
M1	There is distant metastasis.

H.TNM Staging for the Larynx, Oropharynx, Hypopharynx, Oral Cavity, Salivary Glands, and Paranasal Sinuses				
<i>Stage Grouping</i>				
Stage O	Th	NO	MO	
Stage I	T1	NO	MO	
Stage II	T2	NO	MO	
Stage III	T3	NO	MO	
	T1	NI	MO	
	T2	NI	MO	
	T3	NI	MO	
Stage IVA	T4a	NO	MO	
	T4a	NI	MO	
	T1	N2	MO	
	T2	N2	MO	
	T3	N2	MO	
	T4a	N2	MO	
Stage IVB	T4b	Any N	MO	
	AnyT	N3	MO	
Stage IVC	AnyT	Any N	MI	

Clinical Stage Grouping by T and N Status

	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4a</i>	<i>T4b</i>
NO	I	II	III	IVa	IVb
NI	III	III	III	IVa	IVb
N2	IVa	IVa	IVa	IVa	IVb
N3	IVb	IVb	IVb	IVb	IVb

Critical urgency and noted limits of TNM for the oropharynx

Considering the TNM UICC/AJCC classification system as an instrument aiming to align patients with a determined tumorous pathology in an homogeneous group from a prognostic and therapeutic point of view, it is possible to make considerations on those circumstances where this alignment presents clinical flaws due to a faithful application of the theoretical principles that support it.

As already affirmed by Calearo in 1990 in his contribution to the official report of SIO on the occasion of the LXXVII national congress, a

particular characteristic of the T classification of the oropharynx region proposed by UICC is that, different from other neck-head areas, the only parameter to differentiate between the T is the dimension of the tumour at its maximum width. In particular the VII edition, the same as the previous ones, differentiates the various T classifications of the oropharynx subdividing them in:

- T1 tumour with a maximum diameter of 2cm or less;
- T2 tumour with a maximum diameter of between 2 and 4 cm;
- T3 tumour with a maximum size larger than 4 cm;
- only for the T4 category we take into consideration the extension of the tumour to nearby areas excluding from a topographic point of view, the oropharynx. The criteria of this last category is the same as that for other head-neck areas considering T4 all tumours deriving from the topographic limits of the region under consideration. Even in the subdivision of T4 stage in a and b, a new classification that dates back to the last but one version of the AJCC/UICC system, the criteria adopted for the other districts is respected, considering stage T4a the stage in which the neoplasm mass has erupted from the original area but has still not invaded vital areas and surgery is still an option, T4b instead, as it is characterized by vital structures (prevertebral area, carotid...) is beyond surgical treatment.

As apparently evident, the T classification of AJCC/UICC reduces the oropharynx to a general oncological uniformity, passing over the variables of tumorous dynamic in relation to tissues and underlying areas primarily involving and evaluating as only constant element, an indication of the maximum width.

It is evident, as already indicated by Calero, that the exclusive consideration of the major and surface measure of neoplasms, brings a two-dimensional vision particularly restrictive as it takes into account the extent of the neoplasm as a whole, depriving it of the third dimension that certainly represents the most important oncological and prognostic point of view as an expression of a deep invasion and therefore directly proportional to the risk of metastatic loco-regional diffusion. A sharp observation by Calero, following this too generalized classification, points out that the application of only size criteria of AJCC/UICC leads to no T3 being foreseen for neoplasms that involve the underlayer of the oropharynx (tonsils, tongue base, rear wall and soft palate) seeing as, at their maximum size, dimensions rarely exceed 4 cm. Consequently, we would have almost constantly, a transition from a T2 category to T4. Due to this conceptual gap, the classification proposed is probably forced to not consider a subdivision in underlying affected areas, as well as for

Regione	Sedi	Sottosedi
OROPHARINX	TONSILAR AREA	Tonsil Anterior palatin pillar Posterior palatin pillar Glossotonsillar sulci
	GLOSSOEPIGLOTTIC AREA	Tongue basis Vallecule
	SOFT PALATE	emiveili Uvula
	POSTERIOR WALL	emiwalls

TABLE IIa: proposal of topographic subdivision of oropharinx into site and subsite (Calearo, de Campora 1986)

T1 The Tumor is limited to a subsite
T2 Tumor invades more than one subsite, limited on the initial site
T3 Tumor invades one adjacent site inside the limit of the region
T4 Tumor invades other region or just limited in the same region with site fixation

TABLE IIb: proposal of general classificatione (di Calearo, de Campora 1986)

T1 The Tumor is limited to a subsite
T2 Tumor invades more than one subsite, limited on the initial site
T2a Tonsil and anterior palatine pillar
T2b Tonsil and posterior palatine pillar
T2c Tonsil and pillar's ogiva
T2d Tonsilla e tonsillo-lingual sulcus
T3 Tumor invades one adjacent site inside the limito f the region
T4 Tumor invedes other region or just limited in the same region with site fixation

TABLE IIc: proposal of "tonsillar area" tumour division (di Calearo, de Campora 1986)

T1 The Tumor is limited to a subsite

T2 Tumor invades more than one subsite, limited on the initial site

T3 Tumor invades one adjacent site inside the limit of the region

T4 Tumor invades other region or just limited in the same region with site fixation

T4a oral cavity

T4b Larinx

T4c tiro-io-epiglottic lodge

T4d lpopharinx

TABLE IId: proposal of "glosso epiglottic area" tumour division "AREA GLOSSO-EPIGLOTTICA" (di Calearo, de Campora 1986)

the other head-neck areas, permitting with this excuse the gradual passage from a T1 category to a T4 tumour mass which necessarily grows in various underlying areas exceeding 4 cm.

The attribution of T1 and T2 to neoplasms up to 4 cm foresees damage that occupies only one underlying area and others that exceed the limit, including in only one category different prognostic layers. In the light of these considerations Calearo concludes inviting a revision of the classification of oropharynx tumours, using criteria that, if directed as for other areas (sedi e sottosedì), appear more rational and more correctly applicable.

Therefore, a consideration of the opportunity of considering the oropharynx as an autonomous area and thus having the opportunity of subdividing it in a more detailed site or subsite from an anatomical point of view, with a successive classification respecting its topographical subdivision, as illustrated in table II.

The object of this works out proposal is to exit from the only anatomopathological criteria of tumours in order to consider them also from a possible therapeutic solution point of view, taking an evaluation of the prognostic level.

Further considerations

Since its creation, the TNM classification system has incorporated exclusively elements of anatomic tumor extensions detected with different methods of diagnosis. Afterwards, an increasing number of non-anatomical tumor prognostic factors has been identified and studied.

In order to start with the identification and validation of these prognostic factors, aimed at refining the current TNM system, the AJCC convened in 1999 a Consensus Conference on prognostic factors. This was done in order to evaluate the role of biological, genetic, molecular, and other non-anatomic factors in the staging of cancer. Various working groups were appointed for breast, colorectal, prostate, and ovary cancer. The emphasis was on the evaluation of existing data and the correlation of such data with survival.

It was thus identified a new generation of prognostic factors characterizing cancer, with different specific weight. These include, for instance, various serological markers of cancer, genetic factors, the degree of cellular hypoxia of the tumor, and the presence or lack of ulceration. It's also necessary, however, that the development of a uniform classification, which includes all the approaches described so far, reaches a compromise between the need for completeness, with the inclusion of essential prognostic factors, and the applicability in clinical settings, which requires detecting the smallest number of parameters with the highest specific weight in terms of prognostic prediction.

Furthermore, the tumor staging is achieved through the evaluation of the sample obtained during surgical removal of the primary tumor, with particular focus on the histopathological features. The AJCC / TNM tumor staging summarizes the data on tumor size (T), the presence of tumoral cells in the regional lymph nodes (N), and the presence or absence of remote metastases (M). However, this classification provides limited prognostic information and does not predict response to therapy. It is known that the therapeutic response can vary significantly among patients within the same TNM category. Several recent studies suggest that cancer development is controlled by the host immune system, emphasizing the importance of including immunological biomarkers in the prediction of diagnosis and the response to therapy. Data collected from large cohorts of human tumors have shown that the tumor classification based on immune data has a prognostic value that can be higher than that of the AJCC / UICC system. Thus, it is imperative to start incorporating the immune score as a prognostic factor, in order to introduce this parameter as a marker in the diagnosis and prognostic evaluation of tumors. At the same time, the inherent complexity of quantitative immunohistochemistry, combined with the variability of protocols between laboratories, the variety of immune cells analyzed, and differences in the assessment of immune infiltration, underline the urgent need to achieve harmonization of analysis techniques.

In an effort to promote the immune score in routine clinical settings around the world, the Society for the immunotherapy of cancer (SITC), the European Academy of Cancer Immunology, the National Cancer

Institute, the National Institutes of Health (USA), and “the Melanoma Foundation” are planning to start a task force on immunoscore, as a possible new approach for cancer classification. A preliminary executive summary of this work will be presented during the “Workshop on the tumor microenvironment” on 24-25 October 2012 in Bethesda, Maryland, USA. Finally, a “Workshop on Immune Scoring”, to be held in Naples in December 2012, will lead to the preparation of a summary document that will provide recommendations for the harmonization and implementation of the immunoscore as a new component for cancer classification.

A possible operational proposal

As widely said, the “perfect” classification system has to achieve a full patient stratification within prognostic categories which allow to steer towards the right therapeutic choices.

Snehal e Lydiatt in the 2008, while conscious of the necessary simplicity as an indefeasible prerogative for the ideal classification system, suggest a nomogram able to integrate different variables to enrich the studied tumoral level definition. This “high definition” staging lends itself well to place the set patient/tumor within the right prognostic layer but it doesn’t lend itself as good as his empirical application in heterogeneous clinic context (fig. 15).

In the 2009 Shah himself, while admitting the imperfections of the current TNM classification system, states *[...must keep in mind that any classification system is a ‘compromise’ among ‘ideal’ and the ‘practice’. As more complex the system is, the less will be possible to respect its principles. The staging system’s basic principles should be applicable and available everywhere and it should be adaptable in every different clinical contest all over the world]*.

With an eye toward these new and promising classification sceneries and finding the most congenial at the moment, from our point of view, starting from an integration of the AJCC/UICC current classification system with the Calero and de Campora classification system (proposed in 1990), a further and concrete diversification could be inspired to the infiltration of the mucous and submucosa until reach the muscular layer, parameter certainly proportional to the metastatic involvement of regional lymph nodes and strictly correlated to the patient’s prognosis, to detect through the radiologic investigation presumably made with RM and subsequently certificated by the definitive histological examination.

Furthermore some studies results emphasize the prognostic importance of the tumoral volume and therefore of the volumetric staging (VS),

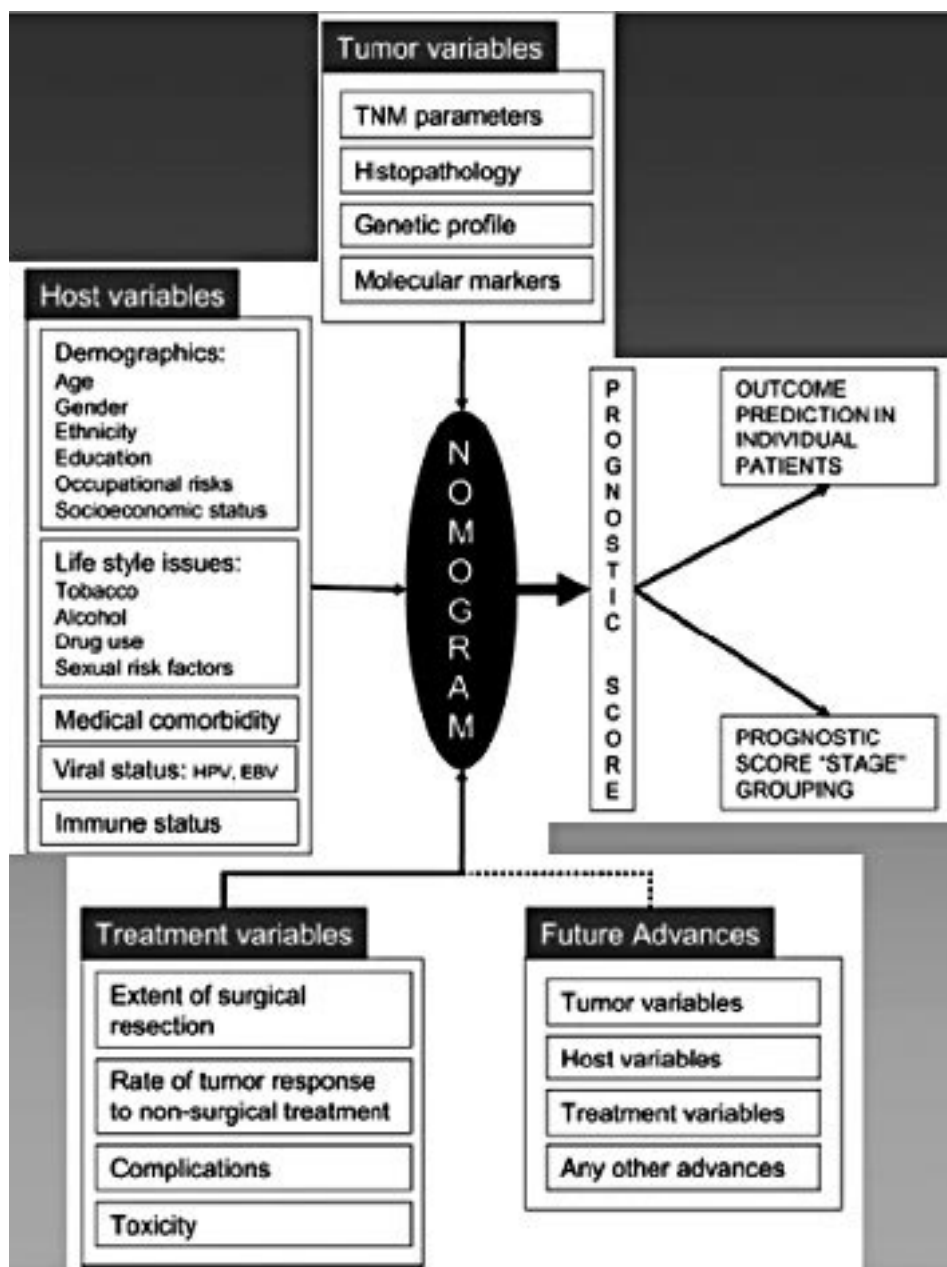


Fig. 15

Region	Site	Subsite	
PHARYNX	NASOPHARINX		
	OROPHARINX	Front wall Base of the tongue vallecula	
		Lateral wall Palatine Tonsil Tonsil lodge and palatine pillar Glossotonsillar sulci	
		Posterior wall	
		Superior portion Soft palate (inferior face) Uvula	
	HYPOPHARINX		
Region		Site	Subsite
OROPHARINX		TONSILLAR AREA	Tonsil Anterior palatine pillar Posterior palatine pillar Glossotonsillar sulci
	GLOSSOEPIGLOTTIC AREA	Tongue basis vallecula	
	SOFT PALATE	Palatopharyngeal arch Uvula	
	POSTERIOR WALL	Emipareti	
Region	Site	Subsite	
OROPHARINX	TONSILLAR AREA	Tonsil Anterior palatine pillar Posterior palatine pillar Glossotonsillar sulci	
		Tongue basis vallecula	
		Palatopharyngeal arch Uvula	
		Emipareti	

Tab. IIIa: Proposta di suddivisione in sedi e sottosedi

T1	The Tumor is limited to a pharynx subsite
T2	Tumor invades more than one subsite, limited on the initial site and without muscular involvement
T3	Tumor invades one adjacent site inside the limit of the region or limited to the site and extending on the muscular wall
T4	Tumor invades other region or just limited in the same region with site fixation

Table IIIb: General classification

T1	The tumor is limited to a tonsillar subsite
T2	Tumor invades more than one subsite, limited on the initial site and without muscular involvement: Tonsil / Tonsillar lodge and palatin pillars Tonsil / Tonsillo-lingual sulcus Tonsillar lodge and palatin pillars/ Glossotonsillar sulci
T3	Tumor invades one adjacent site inside the limit of the region or limited to the site and extending on the muscular wall
T4	Tumor invades other region or just limited to the same region with site fixation

Table IIIc: Proposed classification for “tonsillar area” site tumor

T1	The tumor is limited to a subsite
T2	Tumor invades more than one subsite, limited on the initial site and without muscular involvement: Tongue emibase / Vallecula
T3	Tumor invades one adjacent site inside the limit of the region or limited to the site and extending on the muscular wall
T4	Tumor invades other region or just limited to the same region with site fixation

Tabella IIId: Proposed classification for “glossoepiglottic area” site tumor

detectable from the RM investigation contextually to the infiltration depth datum. This datum, studied especially for cancers of the nasopharynx, seems to be significant for tumors with a volume >60ml.

An additional parameter to be included in the classification of T regards the immune characteristics of the tumoral cells, with particular regard to the existing correlation between tumoral transformation and HPV positivity, parameter, the latter, correlated to a more favorable prognostic index

T1	The tumor is limited to a subsite
T2	Tumor invades more than one subsite, limited on the initial site and without muscular involvement:
	Emivelo / Uvula
T3	Tumor invades one adjacent site inside the limit of the region or limited to the site and extending on the muscular wall
T4	Tumor invades other region or just limited to the same region with site fixation

Tabella IIIe: Proposed classification for “SOFT WALL” site tumor

T1	Tumor is limited to the site <2cm in greatest dimension
T2	Tumor is limited to the site >2cm but < 4cm in greatest dimension without muscular involvement
T3	Tumor invades one adjacent site inside the limit of the region or limited to the site and extending on the muscular wall
T4	Tumor invades other region or just limited to the same region with site fixation

Tabella IIIf: Proposed classification for “posterior wall” site tumor

of a negative T HPV.

The proposal represents the integration of the following elements:

- Current classification system (AJCC/UICC 2009)
- Calero and De campora’s proposal sistem classification (1990)
- depth of tumoral infiltration
- tumor’s volume
- HPV positivity

It is essential to recognize to the oropharynx the dignity of anatomic region. Secondly the division into branches and sub-branches has to be simple and strictly correlated to the evolution of T (tab. III).

Notice that for what about “posterior wall” site, the application of the used algorithm for tonsillar, glossoepiglottic and soft tissue classification with division into site and subsite, will be conflictual when a sizeable and infiltrating tumor is confined into the only posterior wall (single site/subsite of the area). In this case it will be reasonable to integrate the classification with the superficial dimension and the infiltration’s depth, because of the unique subsite of the posterior wall. Otherwise an expanding tumor will always be classified as a T1 independently of his extension if remains inside the original subsite/ site.

Beside this topographic considerations, it would be seem appropriate to introduce HPV+ or HPV- next to TNM classification of this region because of the notice radiosensibility of HPV induced tumor.

Everythings said so far must be included inside an ideal system, more spacious than above nomogram, which will be extended with an appropriate contribution based on the right compromise between the demonstrate importance from evidence based studies and the indispensable universal applicability wanted from a classification system.

References

1. AJCC. Cancer Staging Handbook; 6th Edition. New York:Springer 2002.
2. AJCC. Cancer Staging Manual; 6th Edition. New York: Springer 2002.
3. UICC. Prognostic Factors in Cancer; 2nd Edition. New York: Wiley Liss 2001.
4. UICC TNM. Classification of Malignant Tumours; 5th Edition. New York: Wiley Liss 1997.
5. UICC TNM. Classification of Malignant Tumours; 6th Edition. New York: Wiley Liss 2002.
6. UICC TNM. Classificazione dei tumori maligni; 6° Edizione. Milano: Raffaello Cortina Ed. 2002.
7. UICC TNM. Supplement. A commentary on uniform use (2nd Edition). New York: 2001.
8. Al-Abdulwahed S, Kudryk W, al-Rajhi N, Hanson J, Jenkins H, Gaedke H, Jha N. Carcinoma of the tonsil: prognostic factors. *J Otolaryngol.* 1997 Oct;26(5):296-9.
9. Albinger-Hegyí A, Stoeckli SJ, Schmid S, Storz M, Iotzova G, Probst-Hensch NM, Rehrauer H, Tinguely M, Moch H, Hegyi I. Lysyl oxidase expression is an independent marker of prognosis and a predictor of lymph node metastasis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC). *Int J Cancer.* 2010 Jun 1;126(11):2653-62.
10. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Sorensen JA, Thomson J, Kroghdahl A, Alvarez J, Barbier L, Santamaria J, Poli T, Sesenna E, Kovács AF, Grünwald F, Barzan L, Sulfaro S, Alberti F. Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Laryngoscope.* 2008 Apr;118(4):629-34.
11. Berg H: Die prognostische relevanz des TNM-systems für oropharynxkarzinome. *Tumor Diagn Ther* 1992;13:171–177.
12. Brandwein-Gensler M, Smith RV. Prognostic indicators in head and neck oncology including the new 7th edition of the AJCC staging system. *Head Neck Pathol.* 2010 Mar;4(1):53-61.
13. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, Scher RL, Dewhirst MW. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 May 1;38(2):285-9.
14. Burke HB: Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1408–1409.
15. Carbone A, Gloghini A, Rinaldo A, Devaney KO, Tubbs R, Ferlito A (2008) The true identity by immunohistochemistry and molecular morphology of undifferentiated malignancies of the head and neck. *Head Neck*
16. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, et al.: A comparison between TNM and TANIS stage grouping for predicting prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:832– 836.
17. Chandler K, Vance C, Budnick S, Muller S. Muscle invasion in oral tongue squamous cell carcinoma as a predictor of nodal status and local recurrence: just as effective

- as depth of invasion? *Head Neck Pathol.* 2011 Dec;5(4):359-63. Epub 2011 Sep 4.
18. Charoenrat P, Pillai G, Patel S, et al.: Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003;39:386-390.
 19. Chen MK, Chen TH, Liu JP, Chang CC, Chie WC. Better prediction of prognosis for patients with nasopharyngeal carcinoma using primary tumor volume. *Cancer.* 2004 May 15;100(10):2160-6.
 20. Chew MH, Khoo JB, Chong VF, et al.: Significance of tumour volume measurements in tongue cancer: A novel role in staging. *ANZ J Surg* 2007;77:632-637.
 21. Chew MH, Khoo JB, Chong VF, et al.: Significance of tumour volume measurements in tongue cancer: A novel role in staging. *ANZ J Surg* 2007;77:632-637.
 22. Chong VF. Tumour volume measurement in head and neck cancer. *Cancer Imaging.* 2007 Oct 1;7
 23. Dreyfuss AI, Clark JR. Analysis of prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991 Aug;5(4):701-12.
 24. Ellis ER, Mendenhall WM, Rao PV, Parsons JT, Spangler AE, Million RR. Does node location affect the incidence of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Aug;17(2):293-7.
 25. Ferlito A, Kenneth O. Devaney, Rinaldo A: Is It Time to Develop an 'Ultrastaging System' for Use in Patients With Head and Neck Malignancies? *The Laryngoscope*
 26. Ferlito A, Rinaldo A: The future of the TNM staging system in laryngeal cancer: time for a debate? *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2008) 265:1441-1443
 27. Galon J, Pages F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA, Gajewski TF, Ascierto PA. The Immune Score as a New Possible Approach for the Classification of Cancer. *J Transl Med.* 2012 Jan 3;10(1):1.
 28. Groome PA, Schulze K, Boysen M, et al.: A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck* 2001;23:613-624.
 29. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck.* 2001 Aug;23(8):613-24.
 30. Haigentz M, Jr.: Aerodigestive cancers in HIV infection. *Curr Opin Oncol* 2005;17:474-478.
 31. Hart AA, Mak-Kregar S, Hilgers FJ, et al.: The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a nationwide study of oropharyngeal carcinoma in The Netherlands. *Cancer* 1995; 75:2656-2662.
 32. Häyry V, Mäkinen LK, Atula T, Sariola H, Mäkitie A, Leivo I, Keski-Säntti H, Lundin J, Haglund C, Hagström J. Bmi-1 expression predicts prognosis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Br J Cancer.* 2010 Mar 2;102(5):892-7.
 33. Henson DE, Ries L, Shambaugh EM. Survival results depend on the staging system. *Semin Surg Oncol.* 1992 Mar-Apr;8(2):57-61.
 34. Henson DE. Future directions for the American Joint Committee on Cancer. *Cancer.* 1992 Mar 15;69(6 Suppl):1639-44.
 35. Hong DY, Lee BJ, Lee JC, Choi JS, Wang SG, Ro JH. Expression of VEGF, HGF, IL-6,

- IL-8, MMP-9, Telomerase in Peripheral Blood of Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2009 Dec;2(4):186-92.
36. Jatin Shah: Concerning the editorial "The future of the TNM staging system in laryngeal cancer: time for a debate?" by Ferlito and Rinaldo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2009) 266:155
 37. Jones GW, Browman G, Goodyear M, et al.: Comparison of the addition of T and N integer scores with TNM stage groups in head and neck cancer. *Head Neck* 1993;15:497-503.
 38. Jones GW, Browman G, Goodyear M, Marcellus D, Hodson DI. Comparison of the addition of T and N integer scores with TNM stage groups in head and neck cancer. *Head Neck*. 1993 Nov-Dec;15(6):497-503.
 39. Kalogera-Fountzila A, Karanikolas D, Katodritis N, Samantas E, Sarafopoulos A, Ikonomou I, Zamboglou N, Tselis N, Dimitriadis AS, Fountzilas G; AJCC (American Joint Committee on Cancer). Prognostic factors and significance of the revised 6th edition of the AJCC classification in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2006 Aug;182(8):458-66.
 40. Kiricuta I. Pitfalls of the tnM classification of head and neck tumors. *Oncol Rep*. 1994 Jan;1(1):221-4.
 41. Knegjens JL, Hauptmann M, Pameijer FA, Balm AJ, Hoebbers FJ, de Bois JA, Kaanders JH, van Herpen CM, Verhoef CG, Wijers OB, Wiggeraad RG, Buter J, Rasch CR. Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2011 Mar;33(3):375-82. doi: 10.1002/hed.21459.
 42. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al.: High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:106-112.
 43. Lahaye T, Antoine P. [Assessment of extension and staging of oral cancers]. *Rev Belge Med Dent* (1984). 1994;49(1):60-5.
 44. Lee AW, Foo W, Poon YF, Law CK, Chan DK, O SK, Tung SY, Ho JH. Staging of nasopharyngeal carcinoma: evaluation of N-staging by Ho and UICC/AJCC systems. Union Internationale Contre le Cancer. American Joint Committee for Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996;8(3):146-54.
 45. Lee BJ, Wang SG, Choi JS, Lee JC, Goh EK, Kim MG. The prognostic value of telomerase expression in peripheral blood mononuclear cells of head and neck cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 2006 Apr;29(2):163-7.
 46. Lee CC, Chu ST, Ho HC, Lee CC, Hung SK. Primary tumor volume calculation as a predictive factor of prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2008 Jan;128(1):93-7.
 47. Lee CC, Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, Chou P. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: significance for survival. *Auris Nasus Larynx*. 2008 Sep;35(3):376-80.
 48. Liao XB, Mao YP, Liu LZ, Tang LL, Sun Y, Wang Y, Lin AH, Cui CY, Li L, Ma J. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Dec 1;72(5):1368-77.

49. Licitra L, Locati LD, Bossi P, Cantù G. Head and neck tumors other than squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2004 May;16(3):236-41.
50. Lydiatt WM, Schantz SP: Biological staging of head and neck cancer and its role in developing effective treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev* 1996;15:11-25.
51. Lydiatt WM, Shah JP, Hoffman HT: AJCC stage groupings for head and neck cancer: Should we look at alternatives? A report of the Head and Neck Sites Task Force. *Head Neck* 2001;23:607- 612.
52. Lydiatt WM, Shah JP, Hoffman HT; Head and Neck Sites Task Force. American Joint Committee on Cancer. AJCC stage groupings for head and neck cancer: should we look at alternatives? A report of the Head and Neck Sites Task Force. *Head Neck*. 2001 Aug;23(8):607-12.
53. Mak-Kregar S, Schouwenburg PF, Baris G, Hilgers FJ, Hart AA. Staging and prognostic factors in carcinoma of the base of the tongue. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1992 Apr;17(2):107-12.
54. Manikantan K, Sayed SI, Syrigos KN, Rhys-Evans P, Nutting CM, Harrington KJ, Kazi R. Challenges for the future modifications of the TNM staging system for head and neck cancer: case for a new computational model? *Cancer Treat Rev*. 2009 Nov;35(7):639-44.
55. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer*. 2000 May 20;89(3):300-4.
56. O'Sullivan B, Shah J. New TNM staging criteria for head and neck tumors. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(1):30-42.
57. Paleri V, Mehanna H, Wight RG. TNM classification of malignant tumours 7th edition: what's new for head and neck? *Clin Otolaryngol*. 2010 Aug;35(4):270-2.
58. Pameijer FA, Balm AJ, Hilgers FJ, Muller SH. Variability of tumor volumes in T3-staged head and neck tumors. *Head Neck*. 1997 Jan;19(1):6-13.
59. Partridge M, Gaballah K, Huang X. Molecular markers for diagnosis and prognosis. *Cancer Metastasis Rev*. 2005 Jan;24(1):71-85.
60. Patel SG, Lydiatt WM. Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical? *J Surg Oncol*. 2008 Jun 15;97(8):653-7.
61. Patel SG, Shah JP (2005) TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 55:242-258
62. Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *Cancer J Clin*. 2005 Jul-Aug;55(4):242-58
63. Piccirillo JF: Purposes, problems, and proposals for progress in cancer staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121: 145-149.
64. Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, Noack F, Schild SE, Thorns C. Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol*. 2011 Oct;187(10):626-32.
65. Schantz SP: Carcinogenesis, markers, staging, and prognosis of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 1993;5:483-490.

66. Schoder H, Yeung HW: Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34:180–197.
67. Shah J: Concerning the editorial “The future of the TNM staging system in laryngeal cancer: time for a debate?” by Ferlito and Rinaldo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2009) 266:155
68. Singh B, Balwally AN, Shaha AR, et al.: Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. The human immunodeficiency virus connection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122: 639–643.
69. Snehal G. Patel, Lydiatt WM: Staging of Head and Neck Cancers: Is It Time to Change the Balance Between the Ideal and the Practical? *Journal of Surgical Oncology* 2008;97:653–657
70. Snyderman CH, Wagner RL: Superiority of the T and N integer score (TANIS) staging system for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:691–694.
71. Sotiriou C, Lothaire P, Dequanter D, et al.: Molecular profiling of head and neck tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:211–214.
72. Piccirillo JF: Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:593–602.
73. Spiro RH, Guillemondegui O, Jr., Paulino AF, et al.: Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck* 1999;21:408–413.
74. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al.: Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345–350.
75. Straetmans JM, Olthof N, Mooren JJ, de Jong J, Speel EJ, Kremer B. Human papillomavirus reduces the prognostic value of nodal involvement in tonsillar squamous cell carcinomas. *Laryngoscope*. 2009 Oct;119(10):1951-7.
76. Studer G, Lütolf UM, El-Bassiouni M, Rousson V, Glanzmann C. Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. *Acta Oncol*. 2007;46(3):386-94.
77. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M Jr, Suárez C, Van der Poorten V, Hermans R, Rodrigo JP, Devaney KO, Ferlito A. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head Neck*. 2010 Dec;32(12):1693-711.
78. Weber A, Tannapfel A. [Prognostic factors in head-neck carcinomas]. *HNO*. 2002 Jan;50(1):35-42.
79. Yarbro JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2436-46.
80. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, et al.: A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg* 2000;180:139–143.
80. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, et al.: A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg* 2000;180:139–143.

LIMITI DELLA CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DELL'IPOFARINGE

F. Chiesa, L. De Benedetto, M. Ansarin

La classificazione TNM si propone molteplici scopi: principalmente favorire la pianificazione terapeutica, dare indicazioni prognostiche e facilitare gli scambi di informazione. Non è facile conciliarli omogeneizzando e semplificando le informazioni per identificare una serie di gruppi omogenei egualmente affidabili al conseguimento di ciascuno di essi.

Negli organi di difficile accesso, quale l'ipofaringe, questo sistema classificativo diventa ancora più complesso e difficile da realizzare perché si basa su valutazioni indirette, strumentali o per immagini¹. Numerosi studi hanno cercato di analizzare l'affidabilità delle varie classificazioni proposte anche in alternativa al TNM rispetto ai vari obiettivi. In particolare i sottogruppi identificati in una casistica di fatto disomogenea debbono essere omogenei nel loro interno ed eterogenei rispetto agli altri in modo da rispecchiare significativamente le reali differenze legate alla malattia oncologica e consentire una proposta di programmazione terapeutica che tenga conto di queste differenze per ottenere l'outcome oncologico ottimale²⁻⁵.

Recentemente sono state introdotte nella pratica clinica numerose sofisticate metodologie terapeutiche, ad esempio la resezione trans-orale con laser CO₂ o tecniche radioterapiche stereotassiche e IMRT, che sono particolarmente efficaci negli stadi iniziali della malattia neoplastica. Esse infatti consentono di realizzare terapie conservative con un impatto decisamente positivo sulla funzione, ma richiedono una conoscenza perfetta della reale estensione della neoplasia per ottenere risultati oncologici ottimali e definitivi. Sono infatti ben noti i rischi correlati ad una sotto o sovra stima dell'estensione della neoplasia in termini di risultati oncologici. Ad esempio Ansarin⁶ analizzando una serie di neoplasie iniziali laringee trattate con laser segnala che nel 60,7% della casistica la classificazione clinica è sottostimata rispetto a quella patologica. Questo si ripercuote sui risultati oncologici perché la terapia è programmata sulla estensione della neoplasia clinicamente valutata e quindi si rivela inadeguata quando questa è sottostimata.

Analisi critica della Classificazione TNM dell'ipofaringe

Sulla base di queste considerazioni risulta evidente che la VII edizione della classificazione TNM dei tumori dell'ipofaringe prevede criteri gene-

T1	Tumore limitato a una sottosedede dell'ipofaringe e di dimensioni non >2 cm
T2	Tumore che coinvolge più di una sottosedede dell'ipofaringe oppure una sede adiacente, oppure di dimensioni >2 cm ma non >4 cm, in ogni caso senza fissazione dell'emilaringe
T3	Tumore di dimensioni >4 cm, oppure con fissazione dell'emilaringe o con estensione all'esofago
T4a	Tumore che invade le cartilagini tiroidea o cricoidea, l'osso ioide, la ghiandola tiroidea, l'esofago o i tessuti molli del compartimento centrale (muscoli prelaringei e grasso sottocutaneo)
T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale, ingloba l'arteria carotide o invade le strutture mediastiniche

Tab 1: Classificazione TNM dei tumori dell'ipofaringe (VII edizione)

rici, grossolani ed ambigui (Tab 1). Essa infatti nei T1-T3 prevede un criterio dimensionale (che può essere calcolato solo sulle immagini TAC e RMN), in alternativa ad un generico criterio anatomico (il numero delle sottosededi interessate); nelle neoplasie T2 e T3 si fa riferimento ad un elemento clinico quale la motilità laringea. Le neoplasie T4 sono invece quelle che si estendono ad altri organi vicini, senza alcun riferimento alle dimensioni della neoplasia. Una incongruenza particolarmente vistosa sta nel fatto che sia il T3 che il T4 prevedono la possibile estensione all'esofago, il cui coinvolgimento diventa quindi difficile da classificare. La terapia delle neoplasie ipofaringee si avvale tipicamente di tre modalità⁷: la chirurgia conservativa endoscopica o a cielo aperto, in alternativa alla radioterapia nelle lesioni iniziali; la chemio-radioterapia ovvero la chirurgia demolitiva (emifaringo-laringectomia) nelle lesioni avanzate. Il chirurgo per una corretta programmazione terapeutica necessita di conoscere il coinvolgimento delle strutture anatomiche dell'ipofaringe (mucosa, muscoli costrittori) e delle sottosededi interessate e l'eventuale estensione ai tessuti molli e/o agli organi vicini (laringe, esofago, base lingua, regione tonsillare...). Il radioterapista ha necessità di calcolare il volume della neoplasia per impostare il piano di cura e la eventuale estensione del campo di trattamento ai tessuti ed organi vicini. Per entrambi gli specialisti le informazioni richieste dalla classificazione TNM sono insufficienti, soprattutto nelle prime tre sottoclassi. Infatti T1, T2 e T3 sono definiti analogamente delle altre sedi del distretto cervico-facciale (in particolare cavo orale ed orofaringe) con un criterio dimensionale, solo parzialmente mitigato

T1 Tumore che invade la lamina propria, la muscolaris mucosae o la sottomucosa:

T1a Tumore che invade la lamina propria o la muscolaris mucosae

T1b Tumore che invade la sottomucosa

T2 Tumore che invade la muscolaris propria

T3 Tumore che invade l'avventizia

T4 Tumore che invade le strutture adiacenti:

T4a Tumore che invade la pleura, il pericardio o il diaframma

T4b Tumore che invade altre strutture adiacenti quali l'aorta, le vertebre o la trachea

Tab 2: Classificazione TNM dei tumori dell'esofago (VII edizione)

dal dato clinico della motilità laringea che comunque esprime esclusivamente la eventuale estensione mediale. Esistono inoltre due grosse ambiguità, come già accennato; la estensione all'esofago è caratteristica sia del T3 che del T4a (cioè della lesione avanzata, ma operabile): non è chiaro in base a quali caratteristiche una neoplasia estesa all'esofago vada classificata nell'uno o nell'altro modo. La seconda ambiguità sta nel peso da dare all'assenza di motilità laringea, che esprime o un coinvolgimento della muscolatura cordale e/o dello spazio paraglottico ovvero un coinvolgimento dell'aritenoidale. Il quesito è: può una neoplasia che insorge esternamente alla laringe bloccare la motilità cordale senza che vi sia un coinvolgimento sia pur minimo della cartilagine (quindi classificabile come T3 o come T4)?

Proposte di modifica dell'attuale classificazione

Dal punto di vista anatomico l'ipofaringe non ha soluzioni di continuità con l'esofago cervicale e la struttura delle pareti dell'ipofaringe sono sicuramente più simili a quelle dell'esofago che non a quelle dell'orofaringe. Sembra quindi più razionale adottare una classificazione analoga a quella che il TNM prevede per l'esofago (Tab 2). Essa considera infatti il coinvolgimento delle varie componenti della parte del viscere (mucosa, sottomucosa, muscolare, avventizia) e la eventuale estensione ai tessuti molli ed agli organi circostanti. Questa soluzione fornirebbe utili informazioni per una corretta programmazione terapeutica sia nelle lesioni

iniziali che in quelle avanzate in quanto identificherebbe dei sottogruppi più omogenei rispetto a quelli attuali e soprattutto meglio definiti, eliminando le incongruenze segnalate. La significatività in termini di outcome oncologico andrebbe valutata su casistiche ampie. La valutazione retrospettiva di una casistica sarebbe la più rapida per dare un'idea della significatività di questi nuovi sottogruppi, ma riclassificare retrospettivamente una casistica è assai difficile perché in genere vengono raccolti e registrati solo i dati e le informazioni specificamente previsti dai percorsi diagnostici e terapeutici di riferimento.

È quindi molto più verosimile che una valutazione oncologica debba essere di necessità prospettica.

Infine nel prossimo futuro dovrà essere considerata anche la introduzione nella classificazione di indicatori prognostici e predittivi biologici e molecolari che sono attualmente oggetto di studi clinici con risultati preliminari molto promettenti anche per le neoplasie ipofaringee^{8,9}.

Bibliografia

1. UICC TNM Classification. VII Ed. Wiley, New York, 2009.
2. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. TNM-Based stage groupings in head and neck cancer: application in cancer of the hypopharynx. *Head Neck* 2009;31: 1-8.
3. Lydiatt WM, Shah JP, Hoffman HT. AJCC stage groupings for head and neck cancer: should we look at alternatives? *Head Neck* 2001;23:607-12.
4. Carinci F, Farina A, Pelucchi S. Stage grouping reliability: TMN '97 vs TANIS in laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:499-501.
5. Leòn X, Gich I, Orús C, Del Prado VM, Ramòn GJ, Quer M. Comparison of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning classification and Union Internationale Contre le Cancer TNM classification for patients with head and neck carcinoma. *Head Neck* 2005;27:248-57.
6. Ansarin M, Zabrodsky M, Bianchi L, Renne G, Tosoni A, Calabrese L, Tredici P, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Chiesa F. Endoscopic Co2 Laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidate to radiotherapy: results of a prospective nonrandomized study. *Head Neck* 2006; 28:121-5.
7. Lefebvre JL. I carcinomi dell'ipofaringe in: Licitra L, Olmi P (Eds); *Tumori della testa e del collo. Integrazione terapeutica nella conservazione della funzione d'organo*, Pag 321-330. Springer-Verlag Italia, Milano, 2011.
8. Karatzanis AD, Koudounarakis E, Papadakis I, Velegrakis G. Molecular pathways of lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:731-7. Epub 2011 Oct 21.
9. Masuelli L, Budillon A, Marzocchella L, Mrozek MA, Vitolo D, Di Gennaro E, Losito S, Sale P, Longo F, Ionna F, Lista F, Muraro R, Modesti A, Bei R. Caveolin-1 overexpression is associated with simultaneous abnormal expression of the E-cadherin/alfa-beta catenins complex and multiple ErbB receptors and with lymph nodes metyastasis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Cell Physiol* 2011;Dec 29.doi:10.1002/jcp.24034. [Epub ahead of print]

LIMITATIONS OF TNM CLASSIFICATION OF HYPOPHARYNX TUMOURS

F. Chiesa, L. De Benedetto, M. Ansarin

The TNM classification is intended to achieve multiple objectives: 1) to facilitate treatment planning; 2) to provide prognostic information, and 3) to facilitate exchange of information. It is not easy to reconcile these by rendering the information homogenous and simplifying it in order to identify a series of homogeneous groups which are equally reliable in attaining all these objectives.

In organs which are difficult to access, such the hypopharynx, this classification system becomes more complex and difficult to implement because it relies on indirect instrumental or imaging assessment¹.

Several studies have attempted to analyze the reliability of the various classifications system proposed as alternatives to the TNM according to the various objectives. In particular, the subgroups identified in a heterogeneous series must be homogeneous in their internal and heterogeneous with respect to the other groups in order to reflect significant differences related to cancer. They should enable a proposal for treatment planning that takes into account these differences in order to obtain the optimal oncologic outcomes.²⁻⁵

Several sophisticated treatment modalities and tools have recently been introduced into clinical practice, for example: transoral dioxide laser resection or stereotactic radiation techniques and IMRT, which are particularly effective in the early stages of neoplastic disease. Indeed, they allow a conservative treatment with a very positive impact on the function, but they do require a thorough knowledge of the true extent of the tumor in order to achieve optimal oncologic results. There are well-known risks related to an under- or over-estimation of the extent of the tumor in terms of oncological results. Ansarin et al.⁶ reported a series of initial laryngeal tumors treated with laser: in 60.7% of the cases the clinical classification was underestimated compared to the pathological classification. This has repercussions on the results, since the cancer therapy is planned on the extension of the tumor as clinically evaluated and therefore is not appropriate when it is underestimated.

T1 Tumour limited to one subsite of hypopharynx and / or 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumour invades more than one subsite of hypopharynx or an adjacent site, or measures more than 2 cm but more than 4 cm in greatest dimension, without fixation of hemilarynx

T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension, or with fixation of hemilarynx or extension to oesophagus

T4a Tumour invades any of the following: thyroid/cricoid cartilage, hyoid bone, thyroid gland, oesophagus, central compartment soft tissue (prelaryngeal strap muscles and subcutaneous fat)

T4b Tumour invades prevertebral fascia, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

Tab 1: TNM classification of hypopharynx malignant tumours (7th edition)

Critical analysis of the TNM classification of the hypopharynx

Based on these considerations it is clear that the seventh edition of the TNM classification of tumours of the hypopharynx provides generic, crude and ambiguous criteria (Table 1).

T1-T3 provide a dimensional criterion (which can only be calculated on the CT images and MRI) as an alternative to a generic anatomical criterion (the number of subsites involved); in neoplasms, T2 and T3, reference is also related to a clinical evaluation, namely laryngeal motility.

The T4 tumors are those that extend to other nearby organs, without any reference to the size of the tumor. A particularly glaring inconsistency is that both T3 and T4 provide for the possible extension to the esophagus, whose involvement becomes difficult to classify. The therapy of hypopharyngeal cancer typically could be planned according to three modalities⁷: Conservative endoscopic surgery or open surgery, as an alternative to radiotherapy in early lesions; Chemo-radiotherapy or radical surgery (hemipharyngo-laryngectomy) in advanced lesions. For proper treatment planning the surgeon needs to know the involvement of the anatomical structures of the hypopharynx (mucosa, constrictor muscle), the involved subsites and the possible extension to soft tissue and / or to neighboring organs (larynx, esophagus, tongue base, tonsillar region ...). The radiotherapist needs to determine the tumor volume and the involved organs and tissues in order to draw up the treatment plan. For both specialists the information required by the TNM staging are insufficient, especially in the first three subclasses. Indeed T1, T2 and T3 are defined similarly as

T1 Tumour invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa

T1a Tumour invades lamina propria or muscularis mucosae

T1b Tumour invades submucosa

T2 Tumour invades muscularis propria

T3 Tumour invades adventitia

T4 Tumour invades adjacent structures:

T4a Tumour invades pleura, pericardium, or diaphragm

T4b Tumour invades other adjacent structures such as aorta, vertebral body, or trachea

Tab 2: TNM classification of oesophagus malignant tumours (7th edition)

in other sites of the head and neck (especially the oral cavity and oropharynx) with a dimensional criterion, only partially mitigated by the clinical data of laryngeal motility, which nonetheless only expresses a possible median extension. As already mentioned there are also two important ambiguities. The esophagus involvement is characteristic of both T3 and T4a (which includes the advanced operable lesion): it is not clear what features of a tumor involving the esophagus allow it to be staged as a T3 or aT4. The second ambiguity lies in the relevance to be given to the absence of laryngeal motility, which could be the expression of an involvement of the vocal muscle and/or paraglottic space or arytenoid involvement. The question is: can a tumor that occurs outside the larynx block vocal cord motility without there being even a minimal involvement of the cartilage (thus classifiable as T3 or T4 stage)?

Suggestions to modify the current staging sistem

From an anatomical point of view the hypopharynx is in continuity with the cervical oesophagus, and the hypopharyngeal wall structures are certainly more similar to those of the esophagus than to the oropharyngeal structures. It seems therefore more rational to adopt a TNM staging analogous to the esophageal classification (Table 2). This in fact considers the involvement of the various components of the viscera (mucosa, submucosa, muscle, adventitia) and the possible extension to the close soft tissues and organs. Such a solution would provide useful information

for proper treatment planning in both initial and advanced stage lesions since it would allow identification of more homogeneous and better-defined subgroups, eliminating the above-mentioned ambiguities. The relevance in term of oncological outcome needs to be evaluated in large studies. The retrospective evaluation of cases would be the quickest way to provide an idea of the significance of these new subgroups, but the retrospective reclassification of cases presents great difficulties since usually only the data and information specifically required by the diagnostic and therapeutic guide lines are collected and recorded.

It is therefore more likely that the oncological assessment will be prospective.

Finally, in the near future the introduction of prognostic, predictive, molecular and biological markers, currently under investigation in clinical trials with promising preliminary results also for hypopharyngeal tumors, should be considered^{8, 9}.

References

1. UICC TNM Classification. VII Ed. Wiley, New York, 2009.
2. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. TNM-Based stage groupings in head and neck cancer: application in cancer of the hypopharynx. *Head Neck* 2009;31: 1-8.
3. Lydiatt WM, Shah JP, Hoffman HT. AJCC stage groupings for head and neck cancer: should we look at alternatives? *Head Neck* 2001;23:607-12.
4. Carinci F, Farina A, Pelucchi S. Stage grouping reliability: TMN '97 vs TANIS in laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:499-501.
5. Leòn X, Gich I, Orús C, Del Prado VM, Ramòn GJ, Quer M. Comparison of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning classification and Union Internationale Contre le Cancer TNM classification for patients with head and neck carcinoma. *Head Neck* 2005;27:248-57.
6. Ansarin M, Zabrodsky M, Bianchi L, Renne G, Tosoni A, Calabrese L, Tredici P, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Chiesa F. Endoscopic Co2 Laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidate to radiotherapy: results of a prospective nonrandomized study. *Head Neck* 2006; 28:121-5.
7. Lefebvre JL. I carcinomi dell'ipofaringe in: Licitra L, Olmi P (Eds); *Tumori della testa e del collo. Integrazione terapeutica nella conservazione della funzione d'organo*, Pag 321-330. Springer-Verlag Italia, Milano, 2011.
8. Karatzanis AD, Koudounarakis E, Papadakis I, Velegrakis G. Molecular pathways of lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:731-7. Epub 2011 Oct 21.
9. Masuelli L, Budillon A, Marzocchella L, Mrozek MA, Vitolo D, Di Gennaro E, Losito S, Sale P, Longo F, Ionna F, Lista F, Muraro R, Modesti A, Bei R. Caveolin-1 overexpression is associated with simultaneous abnormal expression of the E-cadherin/alfa-beta catenins complex and multiple ErbB receptors and with lymph nodes metyastasis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Cell Physiol* 2011;Dec 29.doi:10.1002/jcp.24034. [Epub ahead of print]

LIMITI DEL TNM NELLA LARINGE

A. Camaioni, M. Simone, C. Viti, V. Damiani

Come già sottolineato da molti autori, fin dalla sua ideazione, la classificazione TNM è risultata la più utilizzata e senz'altro la più utile nel definire gli stadi e la prognosi nei pazienti oncologici e nell'aiutare il clinico a stabilire il percorso terapeutico ed a valutarne i risultati.

Anche per i tumori della testa e del collo, ed in particolare per quelli laringei, la classificazione ha trovato notevole ed ampia diffusione.

Inoltre, come tutte le classificazioni essa risulta dinamica ed è stata sottoposta a molteplici variazioni nel corso degli anni.

In ambito laringeo, in realtà, tale classificazione non è stata modificata nell'ultima versione (2010) rispetto alla precedente del 2002 per cui attualmente il TNM ufficiale per i tumori laringei è fermo alla struttura classificativa di 10 anni fa.

Se da una parte questo rappresenta un vantaggio, in quanto permette un confronto immediato fra le varie casistiche internazionali anche più datate, dall'altro pone il problema di una classificazione che potrebbe non essere aggiornata alle ultime scoperte nel settore.

Al livello laringeo il TNM propone una classificazione che divide l'organo in tre regioni principali (sedi), sulla base delle diversità imposte dalle eterogenee origini embrionarie e della variabile rete linfatica delle stesse.

In base a questo principio l'attuale classificazione TNM divide il laringe in sede *sovraglottica*, sede *glottica* e sede *sottoglottica*.

Sede Sovraglottica

È divisa ulteriormente in diversi sottositi (Fig. 1), utilizzati nell'ambito classificativo per indicare l'estensione della neoplasia primitiva (il T).

Per la sede sovraglottica la classificazione TNM prevede:

- T1 Tumore limitato ad un sottosito della sovraglottide con normale motilità della corda vocale
- T2 Tumore che invade la mucosa di più di un sottosito della sovraglottide o invade la glottide o si estende alle regioni esterne alla sovraglottide (es. mucosa della base linguale, mucosa delle vallecole, mucosa parete mediale seno piriforme) senza paresi laringea

- T3 Tumore limitato alla laringe con corda vocale fissa e/o con invasione di uno fra: area post-cricoidea, spazio pre-epiglottico, spazio paraglottico e/o minima invasione della cartilagine tiroidea (pericondrio interno)
- T4a Il tumore invade estesamente la cartilagine tiroidea e/o tessuti oltre la laringe (es. trachea, tessuti molli del collo inclusa la muscolatura estrinseca della lingua, i muscoli nastriformi, la tiroide e/o l'esofago)
- T4b Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

Come è facile notare la classificazione comporta all'aumento del T un aumento delle dimensioni del tumore e risulta abbastanza omogenea nella valutazione dell'estensione della neoplasia fra le diverse classi. In realtà ad un'analisi più approfondita ci si rende conto che, in specifico per la classe T2 e T4a, non tutte le neoplasie raggruppate presentino le medesime caratteristiche e possano essere trattate con le stesse modalità, soprattutto se si voglia tener conto degli effetti funzionali che la terapia produce, cosa che ormai la classificazione non può e non dovrebbe fare a meno di considerare.

Ad esempio è sicuramente diverso affrontare chirurgicamente un tumore che invade l'epiglottide nella sua porzione sovra e sottoioidea rispetto ad uno che dall'epiglottide si spinga ad esempio verso la mucosa della base linguale o di una corda vocale. Questi per estensione verrebbero tutti classificati come T2 anche se all'atto pratico hanno ripercussioni diverse sia sul tipo di trattamento, sicuramente più demolitivo per gli ultimi due, sia sulla funzionalità, in particolare per gli interventi che prevedano un'exeresi anche al livello cordale. Bisogna inoltre considerare che la maggior parte dei carcinomi della regione sovraglottica prendono origine dall'epiglottide e dalle pliche ariepiglottiche e quando si spingono verso la regione glottica, lo fanno seguendo "l'imbuto" epiglottico ed andando ad infiltrare perciò più facilmente la commissura anteriore, con le ovvie ripercussioni anche in termini oncologici, oltre che funzionali, che questa regione offre per le sue peculiarità anatomiche (basti ricordare che i tumori che si estendono in questa sede invadono la cartilagine tiroidea in circa il 65% dei casi e sono spesso sottostadiati).

Infine bisogna esaminare la molteplice eterogeneità dei tumori classificati come T4a. È, infatti, profondamente differente dover affrontare un tumore che, nato al livello del petiolo dell'epiglottide, si spinga attraverso la cartilagine tiroidea infiltrando i muscoli nastriformi da uno che si spinga verso l'alto ad invadere estesamente i muscoli estrinseci della lingua o addirittura portandosi in basso fino all'esofago.

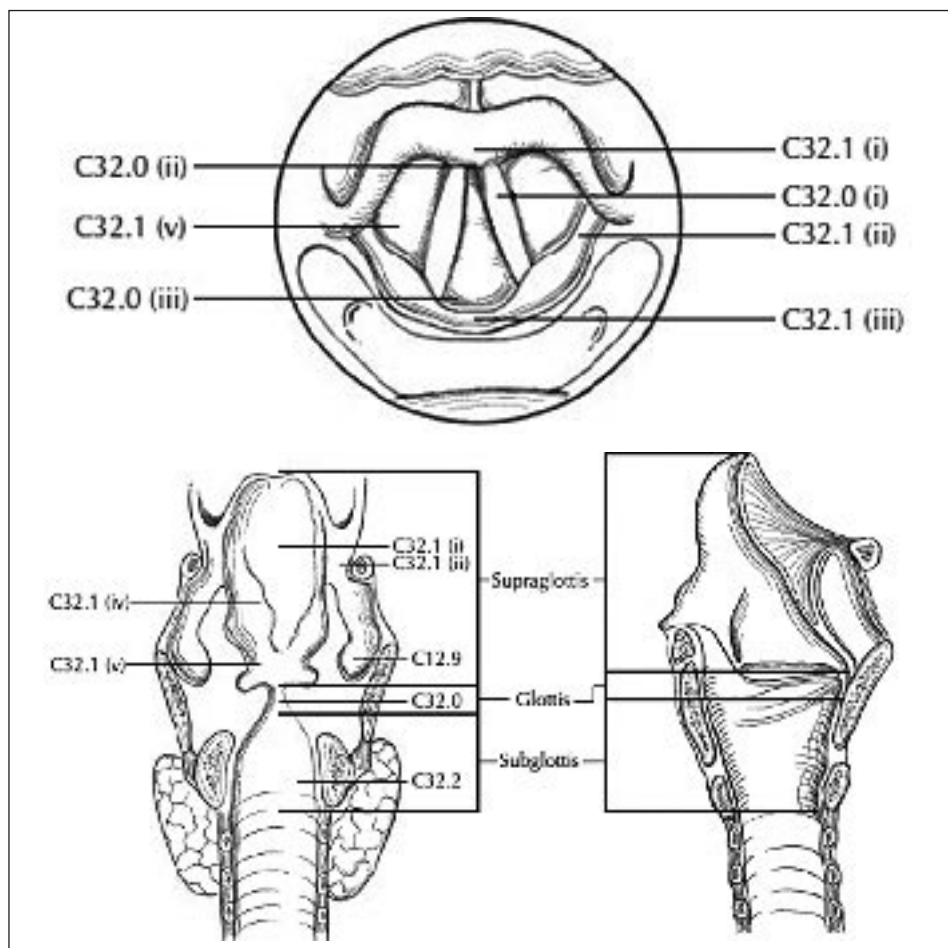


Fig. 1: Anatomical sites and subsites of the three regions of the larynx: supraglottis, glottis, and subglottis. Supraglottis (C32.1) subsites include suprahoid epiglottis (i), aryepiglottic fold, laryngeal aspect (ii), arytenoids (iii), infrahyoid epiglottis (iv), and ventricular bands or false cords (v). Glottis (C32.0) subsites include vocal cords (i), anterior commissure (ii), and posterior commissure (iii). Subglottis (C32.2) subglottis

Sebbene siano tutti classificati come T4a risulta di semplice osservazione il dato che i risultati sia oncologici che funzionali del trattamento, oltre le difficoltà tecniche dell'atto chirurgico, negli ultimi due tipi saranno molto peggiori rispetto al primo.

Al contrario sia la classe T1 che quella T3 risultano essere omogenee esprimendo per tutte le neoplasie incluse una corretta valutazione sia prognostica che funzionale post-trattamento.

Sede Glottica

Anche la sede glottica è divisa in sottositi attraverso cui si indica l'estensione della neoplasia primitiva (Fig. 1).

In questa sede la classificazione TNM prevede:

- T1 Il tumore è limitato alle corde vocali (può coinvolgere la commissura anteriore o posteriore) con motilità normale
 - T1a Il tumore è limitato ad una sola corda vocale
 - T1b Il tumore coinvolge entrambe le corde vocali
- T2 Il tumore si estende alla sovraglottide o alla sottoglottide oppure la corda è ipomobile
- T3 Il tumore è limitato alla laringe con corda vocale fissa e/o invade lo spazio paraglottico e/o comporta un'erosione minima della cartilagine tiroidea (es. pericondrio interno)
 - T4a Il tumore invade estesamente la cartilagine tiroidea e/o tessuti oltre la laringe (es. trachea, tessuti molli del collo inclusa la muscolatura estrinseca della lingua, i muscoli nastriformi, la tiroide e/o l'esofago)
 - T4b Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

In regione glottica la classificazione appare omogenea, inoltre il passaggio tra una classe di T e l'altra risulta ben ponderato e misurato sulla prognosi e sui tipi di trattamento possibili. Pertanto in sede glottica la classificazione di T ottiene un buon riscontro fra la progressione degli stadi di malattia e la prognosi della stessa, oltre che con i risultati funzionali ed oncologici.

L'unico appunto che è possibile sollevare è la mancanza di una classificazione distinta per i tumori che interessano nativamente la commissura anteriore che sebbene piccoli e con motilità cordale conservata hanno spesso risultati oncologici scarsi. Questo è dovuto probabilmente alla particolare condizione anatomica della commissura che vede nella mancanza del pericondrio interno un locus minoris resistentiae attraverso cui il tumore può facilmente erodere la cartilagine. È altresì vero che la rarità di questi tumori ne rende difficile la loro sistematizzazione.

A proposito dell'infiltrazione cartilaginea bisogna aggiungere che il passaggio fra i T3 ed i T4 basato esclusivamente sulla profondità di interessamento cartilagineo (solo pericondrio interno o superamento dello stesso), così come anche per le lesioni sovraglottiche, appare alquanto "sfumato" e di difficile realizzazione clinica. Infatti nonostante i progressi tecnologici, anche con le moderne metodiche di imaging (TC multipiano a 64 detettori) risulta complesso distinguere una erosione del solo peri-

condrio interno da una infiltrazione cartilaginea più importante, finendo per sovrastadiare molti dei tumori che entrano in contatto con la cartilagine.

Sede Sottoglottica

La sede sottoglottica non è attualmente divisa in sottosedi essendo composta dalla sola sottoglottide in toto (Fig. 1).

La classificazione TNM per questa sede prevede:

- T1 Tumore limitato alla sottoglottide
- T2 Tumore che si estende alle corde vocali con motilità cordale normale o alterata, ma senza fissazione laringea
- T3 Tumore limitato alla laringe con corda vocale fissa
 - T4a Il tumore invade la cricoide e/o la cartilagine tiroidea e/o i tessuti oltre la laringe (es. trachea, tessuti molli del collo inclusa la muscolatura estrinseca della lingua, i muscoli nastriformi, la tiroide e/o l'esofago)
 - T4b Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

La classificazione di T in questi tumori risulta alquanto ponderata. In questa sede scompare la differenza fra infiltrazione del solo pericondrio interno della cartilagine (T3) e infiltrazione maggiore (T4), prevedendo l'infiltrazione cartilaginea, a prescindere dalla profondità, il passaggio diretto alla classe di T più alta.

L'appunto maggiore che si può portare a questa classificazione risiede nel fatto che l'invasione tracheale porta il tumore direttamente allo stadio T4. Se questo può risultare giusto e condivisibile nelle altre sedi laringee, in sottoglottide parrebbe eccessivo classificare tutte le infiltrazioni tracheali come T4 in quanto anatomicamente la trachea è immediatamente contigua alla sede sottoglottica e pertanto un tumore anche molto piccolo, ma che si diffonda in basso, arriverebbe subito alla trachea e sarebbe classificato come T4.

A parziale "scusante" di questo atteggiamento vi è la relativa rarità di questi tumori che non permette una reale e ben documentata disamina delle caratteristiche prognostiche e oncologiche delle varie classi di T. Vi è inoltre la tendenza di questi tumori a crescere verso l'alto confinandosi all'interno della laringe e solo tardivamente proseguire verso il basso interessando gli organi extralaringei. Sono questi probabilmente i motivi che hanno spinto gli autori della AJCC-UICC a mantenere una classificazione di T per la sede sottoglottica coerente con quella delle altre sedi laringee.

La classificazione di N

La classificazione delle adenopatie del collo è generalizzata essendo la medesima per tutte le tipologie di tumori testa e collo con l'esclusione dei tumori del rinofaringe e dei tumori tiroidei.

La classificazione di N prevede:

- N1 Adenopatia monolaterali della dimensione massima inferiore a 3 cm
- N2 Adenopatia/e monolaterali/bilaterali mai superiori ai 6 cm
 - N2a Singola adenopatia laterocervicale omolaterale al tumore maggiore di 3 cm ma inferiore ai 6 cm di diametro massimo
 - N2b Adenopatie laterocervicali omolaterali al tumore plurime di cui nessuna superiore ai 6 cm di diametro massimo
 - N2c Adenopatie laterocervicali bilaterali o controlaterali al tumore nessuna superiore ai 6 cm di diametro massimo
- N3 Adenopatia metastatica superiore ai 6 cm di diametro massimo

Sostanzialmente questo tipo di classificazione di N, sebbene a primo impatto possa apparire adeguata, risente (e questo in tutte le sedi del testa collo in cui è utilizzata) di un'evidente anomalia, in particolare nella classe N2.

Infatti il passaggio tra N2a ed N2b/N2c si basa esclusivamente sul criterio della omolateralità/plurifocalità della metastasi linfatiche escludendo del tutto il criterio di volume.

Poiché, infatti, la classificazione per gli N2b ed N2c non specifica il valore minimo del diametro delle adenopatie, potrebbe presentarsi il paradosso per cui un paziente con un singolo linfonodo di 5 cm del III livello omolaterale alla lesione venga classificato come N2a, mentre un paziente con due piccoli linfonodi di 2 cm entrambi al livello III omolateralmente alla lesione o con un piccolo linfonodo di 2 cm al III livello controlaterale alla lesione vengano classificati rispettivamente come N2b ed N2c, presupponendo una prognosi peggiore.

In realtà, considerato che da numerosi studi si evince come la diffusione extracapsulare linfonodale sia statisticamente rilevante quando maggiore è la dimensione delle adenopatie e che la diffusione extracapsulare sia uno dei fattori prognostici statisticamente più rilevante ai fini del risultato oncologico, non si capisce per quale motivo il primo esempio suesposto non debba avere una prognosi peggiore rispetto altri due riportati, avendo sicuramente una possibilità di diffusione extranodale molto maggiore.

In realtà il bisogno evidenziato da molti autori di inserire nella stadiazione un fattore così importante come la ECS (Extracapsular spread) linfono-

dale è stato recepito dagli autori della AJCC-UICC per cui in quest'ultima versione della classificazione TNM (2010) è stato aggiunto un descrittore per la classe N che identifica la presenza o meno della diffusione extra-capsulare (ECS+ o ECS-). L'inconveniente è che questo descrittore non influenza la classificazione di N e pertanto neanche lo stadio della neoplasia.

Nonostante i numerosi studi che indichino una notevole influenza della ECS sul risultato oncologico, pertanto, questo al momento attuale non risulta ancora pienamente integrato nella classificazione TNM.

Bibliografia

Enrico De Campora, Francesco Marzetti *La chirurgia oncologica della testa e del collo: seconda edizione* Elsevier, 2006

AJCC 7th Edition of Cancer Staging Manual Springer, 2010

Chone CT, Yonehara E, Martins JE, Altemani A, Crespo AN. *Importance of anterior commissure in recurrence of early glottic cancer after laser endoscopic resection*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Sep;133(9):882-7.

Beitler JJ, Muller S, Grist WJ, Corey A, Klein AM, Johns MM, Perkins CL, Davis LW, Udayasanker U, Landry JC, Shin DM, Hudgins PA. *Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy*. J Clin Oncol. 2010 May 10;28(14):2318-22. Epub 2010 Apr 5.

Chen SA, Muller S, Chen AY, Hudgins PA, Shin DM, Khuri F, Saba NF, Beitler JJ. *Patterns of extralaryngeal spread of laryngeal cancer: thyroid cartilage penetration occurs in a minority of patients with extralaryngeal spread of laryngeal squamous cell cancers*. Cancer. 2011 Nov 15;117(22):5047-51. doi: 10.1002/cncr.26130. Epub 2011 Apr 26.

TNM LIMITS IN LARYNX

A. Camaioni, M. Simone, C. Viti, V. Damiani

Until creation, as underlined by many authors, the TNM classification resulted the most used and useful to define stage and prognosis in oncological patients.

Also for the head and neck cancer, particularly for larynx district, TNM is used widely in the world.

Moreover, like all the classification this one is dynamic and was revisited many time in the years.

Really the TNM for larynx has not been modified in the last edition (2012 VII Edition) from the previous of 2002 (VI Edition).

If this can represent an advantage because it permits an immediate comparison of the various series, also the older ones, it poses the problem that the classification could not be updated to the last knowledge.

TNM classification divide the larynx in three principal region (site) on the basis of diverse embryologic growth of these.

It call these sites: supraglottis, glottis and subglottis.

Supraglottis site

Is divided in more subsites (Fig. 1) used to indicate the extention of neoplasia (T).

For the supraglottis the TNM use:

- T1 Tumor limited to one subsite of supraglottis with normal vocal cord mobility
- T2 Tumor invades mucosa of more than one adjacent subsite of supraglottis or glottis or region outside the supraglottis (e.g., mucosa of base of tongue, vallecula, medial wall of pyriform sinus) without fixation of the larynx
- T3 Tumor limited to larynx with vocal cord fixation and/or invades any of the following: postcricoid area, pre-epiglottic tissues, paraglottic space, and/or minor thyroid cartilage erosion (e.g., inner cortex)
- T4a Tumor invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx (e.g., trachea, soft tissues of neck includ-

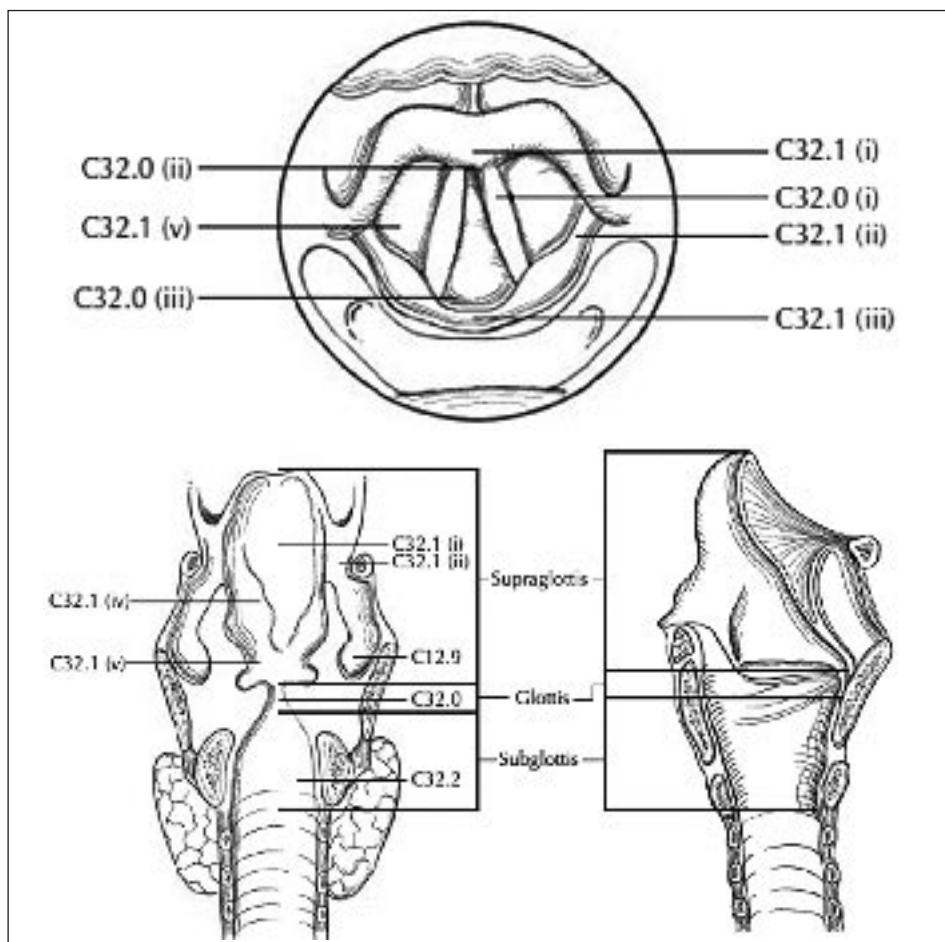


Fig. 1: Anatomical sites and subsites of the three regions of the larynx: supraglottis, glottis, and subglottis. Supraglottis (C32.1) subsites include suprahoid epiglottis (i), aryepiglottic fold, laryngeal aspect (ii), arytenoids (iii), infrahyoid epiglottis (iv), and ventricular bands or false cords (v). Glottis (C32.0) subsites include vocal cords (i), anterior commissure (ii), and posterior commissure (iii). Subglottis (C32.2) subglottis

ing deep extrinsic muscle of the tongue, strap muscles, thyroid, or esophagus)

T4b Tumor invades prevertebral space, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

As we can easily note more the T get up more the mass grow in volume; moreover this classification is quite homogenous.

But at a more deep analysis we can note that, particularly for the T2 and

T4a class, not all the neoplasia within them has the same prognosis and can be treated by the same means.

For example, to treat a tumor that invade the epiglottis in its suprahoid and infrahyoid portions compared to a tumor that involve epiglottis and move until reaching the tongue base mucosa or a vocal cord is surely different. These last are all classified as T2 but the last two surely require a more demolitive surgery and have a worse prognosis and quality of residual organ function.

Moreover, it has to be considered that most of supraglottic cancers originate from epiglottis and ari-epiglottic folds and when get down to the glottis region they follow the epiglottic “funnel” involving more frequently the anterior commissure.

This particular laryngeal site is very important because, due to its specific anatomic features, it has more worse oncological results (e.g. we have to remember that tumors that involve this site can infiltrate the thyroid cartilage in 65% of cases and because of this the tumor of anterior commissure are often understaged).

Finally it has to be examined the heterogeneity of the T4a class. It is, in fact, deeply different to treat a tumor rises from epiglottis that involves the thyroid cartilage until reaches the strip prelaryngeal muscles respect to a tumor that widely involves the extrinsic tongue muscles or downward the esophagus.

These are all classified as T4a but obviously the last two have very bad functional and prognosis results.

On the contrary the T1 and T3 class are homogenous and all the included neoplasia have a correct prognostic and functional evaluation.

Glottic site

Also the glottic site is divided into subsites to indicate the extension of neoplasia (Fig. 1).

In this site TNM use:

- T1 Tumor limited to the vocal cord(s) (may involve anterior or posterior commissure) with normal mobility
 - T1a Tumor limited to one vocal cord
 - T1b Tumor involves both vocal cords
- T2 Tumor extends to supraglottis and/or subglottis, or with impaired vocal cord mobility
- T3 Tumor limited to the larynx with vocal cord fixation, and/or invades paraglottic space, and/or minor thyroid cartilage erosion (e.g., inner cortex)

- T4a Tumor invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx (e.g., trachea, soft tissues of neck including deep extrinsic muscle of the tongue, strap muscles, thyroid, or esophagus)
- T4b Tumor invades prevertebral space, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

In this region the classification appears homogeneous and the shift between the T classes are well thought and measured on prognosis and on the basis of the possible treatment.

Due to this the TNM on glottis site reaches a good match between the progression of disease stages and prognosis, functional and oncological results.

The only one bug that we can show is the absence of a specific classification for the anterior commissural primitive tumors. These ones, in fact, although are small and without laryngeal fixation, easily can infiltrate the thyroid cartilage due to the absence of internal perichondrium.

About the cartilage involvement we can observe also that the shift from T3 to T4 based on the more or less extension of cartilage involvement (only the internal perichondrium or more), is difficult to realize in clinical practice. In fact, also with the modern 64 detector multi-plane CT is difficult to distinguish the internal perichondrium erosion from more invasive involvement.

So it realizes an overstaging of the neoplasia that contacts thyroid cartilage.

Subglottis site

This site isn't actually subdivided (Fig. 1) so the TNM classification use:

- T1 Tumor limited to the subglottis
- T2 Tumor extends to vocal cord(s) with normal or impaired mobility
- T3 Tumor limited to larynx with vocal cord fixation
- T4a Tumor invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx (e.g., trachea, soft tissues of neck including deep extrinsic muscle of the tongue, strap muscles, thyroid, or esophagus)
- T4b Tumor invades prevertebral space, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

This site's classification appear well thought. In this site is eliminated the lesser cartilage involvement and the cartilage infiltration give always the T4 class.

The only punctualization it can be done to this classification is that the tracheal involvement give directly the T4 class. If it can be right for other larynx site, in subglottis region it seems to be excessive. In fact in subglottis, due to the anatomical proximity, also a small tumor can growth downward and involves trachea passing directly to T4 class.

As partial excuse of this we can observe that these tumors are so rare that not permitting a well documented examination of the prognostic and oncological characteristics of various T class. Moreover this kind of tumors have the tendency to grow upward confining into the larynx and only at second time get out from that. These are the motivation that probably are on the basis of used a T subglottic classification coherent with other larynx site.

The N Classification

This is a general classification because it doesn't change in head and neck cancer with the exclusion of rhinopharynx and thyroid tumors.

The classification is organized in:

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3cm or less in greatest dimension
- N2 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension, or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, or in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
 - N2a Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
 - N2b Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6cm in greatest dimension
 - N2c Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
- N3 Metastasis in a lymph node, more than 6 cm in greatest dimension.

This N classification, al-though could appear adequate, has an evident anomaly, particularly in N2 class.

In fact, the shift from N2a and N2b/N2c class is based only on homolateral/multi focal characteristics of the lymphatic metastasis totally excluding the volume criterion.

Due to the non specification of the minimum diameter of adenopathy in N2b/N2c classes it could presented the paradox which one patient with single lymphatic metastasis of 5 cm diameter on III level is a N2a, while a patient with two small lymphatic metastasis of 2 cm in III level homolaterally to the lesions or with a small 2 cm adenopathy in III level contralateral to lesion is, respectively, a N2b and N2c classified. This presuppose a worst prognosis.

Indeed, considering that many authors say that extracapsular spread is statistically relevant as more large is the dimension of adenopathy and that this factor is one of the most relevant for oncological prognosis, it doesn't easy to understand why the first patient with 5 cm adenopathy can be classified as at lesser risk than other two.

Really, the needs to have into the TNM classification an important factor like ECS (Extracapsular Spread) was receipt from the authors of AJCC-UICC. In fact in this last version of TNM (2010) they added a descriptor to identify the ECS (ECS + or ECS -).

The only drawback is that this descriptor do not influence the stadium of TNM classification.

Now, therefore, the ECS is not fully integrated into the TNM classification.

References

- Enrico De Campora, Francesco Marzetti *La chirurgia oncologica della testa e del collo: seconda edizione* Elsevier, 2006
- AJCC 7th Edition of Cancer Staging Manual Springer, 2010
- Chone CT, Yonehara E, Martins JE, Altemani A, Crespo AN. *Importance of anterior commissure in recurrence of early glottic cancer after laser endoscopic resection*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Sep;133(9):882-7.
- Beitler JJ, Muller S, Grist WJ, Corey A, Klein AM, Johns MM, Perkins CL, Davis LW, Udayasanker U, Landry JC, Shin DM, Hudgins PA. *Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy*. J Clin Oncol. 2010 May 10;28(14):2318-22. Epub 2010 Apr 5.
- Chen SA, Muller S, Chen AY, Hudgins PA, Shin DM, Khuri F, Saba NF, Beitler JJ. *Patterns of extralaryngeal spread of laryngeal cancer: thyroid cartilage penetration occurs in a minority of patients with extralaryngeal spread of laryngeal squamous cell cancers*. Cancer. 2011 Nov 15;117(22):5047-51. doi: 10.1002/cncr.26130. Epub 2011 Apr 26.

LIMITE DEL TNM NELLA TIROIDE

M. Piemonte

I tumori della tiroide presentano problemi di classificazione e stadiazione del tutto peculiari, in considerazione delle loro caratteristiche biologiche, istologiche e cliniche che ne giustificano comportamenti sicuramente “anomali” rispetto a tutte le altre neoplasie maligne (in particolare della testa e del collo).

Ciò ha determinato una prolungata e complessa ricerca di parametri classificativi, più o meno complessi e articolati, che consentissero un processo ottimale di stadiazione a fini prognostici^{1, 4, 9, 13, 14, 18}

Nel corso degli ultimi decenni organizzazioni e istituzioni scientifiche di tutto il mondo hanno via via proposto numerosi sistemi alternativi di stadiazione (TNM, EORTC, AMES, AGES, MACIS, NTCTCS, MSK, Chicago US, Ohio US, ecc.), prendendo in considerazione diversi “mix” di parametri con dimostrata o presunta significatività prognostica (fig.1).^{7, 8, 19, 32}

Come spesso succede in medicina, la presenza di proposte classificative numerose e differenti corrisponde in genere a una generale insoddisfazione dei clinici verso l'esistente, con tentativo di trovare soluzioni nuove e migliorative.

Nel corso degli anni, tuttavia, il sistema classificativo che ha trovato maggiore consenso e che, con piccole evoluzioni, ha potuto meglio rispondere alle esigenze della clinica e della ricerca è risultato il sistema TNM, che tra tutti i sistemi proposti sembra descrivere in modo più completo e attendibile i quadri oncologici e le loro correlazioni con la prognosi.

Il sistema classificativo TNM attuale per la TIROIDE (ICD-0 C73)

L'attuale sistema classificativo TNM fa riferimento ovviamente alla VII edizione 2009 del manuale (pubblicato in edizione inglese originale nel 2010 da Blackwell Publishing Ltd e in italiano, nello stesso anno, da Raffaello Cortina Ed.)³¹.

La classificazione TNM della tiroide utilizza a fini di stadiazione e prognosi un mix di diversi tipi di parametri, sia del tumore (e sue diffusioni a N e M) sia del paziente, che possono essere così riassunti:

- parametri dimensionali del tumore
 - dimensioni di T

Variabile	TNM	EORTC	AMES	AGES	MACIS	NTCTS	MSK	Chicago SU	Ohio SU
<u>PAZIENTE</u>									
Età	X	X	X	X	X		X	X	
Sesso		X	X						
<u>TUMORE</u>									
Istotipo	X	X							
Dimensioni T	X		X	X	X	X		X	X
Grading					X			X	
Estensione extratir.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Meta linfon.	X					X		X	X
Meta distanza	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<u>TRATTAMENTO</u>									
Resezione inc.					X				

Fig. 1: Sistemi di stadiazione a fini prognostici nei carcinomi tiroidei

- parametri di estensione del tumore
 - limitazione di T alla tiroide versus estensione extratiroidea minima o “maggiore” (invasione strutture limitrofe)
- parametri di sede di N e M
 - metastasi linfonodali (N) al VI livello versus metastasi ad altri linfonodi latero-cervicali e mediastinici
 - metastasi a distanza (M)
- parametri istologici
 - istotipo di T
 - ▣ Ca. papillare o follicolare (DTC, Differentiated Thyroid Carcinoma)
 - ▣ Ca. midollare (MTC, Medullary Thyroid Carcinoma)
 - ▣ Ca. anaplastico (UTC, Undifferentiated Thyroid Carcinoma)
- parametri del paziente
 - Età

L'attuale classificazione TNM (VII Edizione–2009) (31) presenta minime modificazioni migliorative rispetto alla preesistente VI Edizione (2002) (30), con specifico riferimento alla suddivisione dei tumori T1 in T1a (dimensione di T non superiore a 1 cm) e T1b (tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm) e a piccole modifiche (in parte conseguenti alla

nuova sottoclassificazione dei T1) nello staging del carcinoma papillare e follicolare in pazienti di età > 45 anni e del carcinoma midollare (stadi I, II e III).

a) Classificazione di T

Il due criteri guida della classificazione sono rappresentati dalle dimensioni di T e dalla estensione di T rispetto alla capsula per i carcinomi ben differenziati (papillare e follicolare) e per i carcinomi midollari.

La dimensione di T distingue i tumori T1 (T1a, c.d. “microcarcinoma”: < 1 cm; T1b : tra 1 e 2 cm), T2 (tra 2 e 4 cm), T3 (> 4 cm);

L'estensione tumorale rispetto alla capsula riveste importanza nei tumori T3 e T4.

I tumori T3 comprendono T > 4 cm, ma limitati alla tiroide, o T di qualsiasi dimensione ma con “minima” estensione extratiroidea (ad esempio, al m.lo sterno tiroideo o ai tessuti molli peritiroidei). Tale definizione di “minima” estensione è tuttavia fonte potenziale di equivoco ed è stata criticamente posta in discussione dagli anatomo-patologi americani. Per questa problematica si rinvia alla discussione dei limiti del TNM, nel paragrafo successivo di questo capitolo.

I tumori T4 presentano invasione extratiroidea importante nei confronti di strutture anatomiche circostanti: tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago, nervo ricorrente laringeo (T4a) ovvero fascia prevertebrale, vasi mediastinici, arteria carotide (T4b).

La classificazione TNM riconosce altresì una ulteriore notazione “m” per i tumori multifocali.

I carcinomi anaplastici di qualunque dimensione vengono classificati come T4, con la sottoclassificazione T4a se limitati alla tiroide e T4b se estesi oltre la capsula tiroidea, in considerazione dell'aggressività biologica e della prognosi gravemente sfavorevole di questo tumore.

b) Classificazione di N

La classificazione TNM dei tumori tiroidei in base a N è atipica rispetto alla medesima classificazione di tutti gli altri tumori “Head and Neck” (Labbra e cavo orale, faringe, laringe, cavità nasale e seni paranasali, ghiandole salivari).

Infatti la classificazione di N dei tumori tiroidei presenta solo tre gruppi: NX, N0 e N1 (quest'ultimo con i due sottogruppi N1a e N1b).

La differenza tra gli N+ della tiroide e gli N+ delle altre sedi riguarda l'assenza del criterio dimensionale (3, 6 cm, ecc.), del numero (uno o più linfonodi), della mono- o bilateralità o controlateralità, e per contro la distinzione “atipica” delle localizzazioni di N+ al VI livello (N1a) rispetto agli altri livelli del collo (I-II-III-IV e V) (N1b), in considerazione del diverso

comportamento biologico e della diversa prognosi tra le due situazioni. Pertanto, nei tumori della tiroide N+ vengono distinti i sottogruppi N1a (metastasi in linfonodi del livello VI, primo anello linfatico peritiroideo costituito dai linfonodi pre-tracheali, paratracheali e prelaringei/delfici) e N1b (metastasi in altri linfonodi cervicali dei livelli da I a V, mono- o bi- o controlaterali, o in linfonodi retrofaringei e del mediastino superiore).

c) Classificazione di M

La classificazione di M è comune alle altre sedi “Head and Neck”, con i gruppi M0 (assenza di metastasi a distanza) e M1 (presenza di metastasi a distanza).

d) Tipi istopatologici

In considerazione del rilievo che i diversi istotipi rivestono nella successiva stadiazione a fini clinici e prognostici, la classificazione TNM prevede l'elenco di quattro istotipi di tumore maligno tiroideo:

- carcinoma papillare (compresi quelli con foci follicolari)
- carcinoma follicolare (compreso il c.d. “carcinoma a cellule di Hurthle”)
- Carcinoma midollare
- Carcinoma anaplastico/indifferenziato.

È doveroso segnalare fin d'ora che la classificazione in istotipi del TNM non prevede a tutt'oggi l'istotipo “carcinoma scarsamente differenziato”, cui alcuni Autori della letteratura attribuiscono una aggressività un poco meno elevata rispetto al Ca. indifferenziato con percentuali di sopravvivenza bassissime (3-6%) ma comunque superiori allo 0% del Ca. indifferenziato propriamente detto.

La stadiazione (“staging”) TNM attuale per la TIROIDE (ICD-0 C73)

Il sistema prognostico TNM raccomanda attualmente (VII Edizione, 2009) una diversa stadiazione per Ca. papillari e follicolari, Ca. midollari, Ca. anaplastici³¹.

a) Staging dei carcinomi papillare e follicolare (ben differenziati)

La stadiazione dei carcinomi ben differenziati (papillare e follicolare, quest'ultimo comprensivo dei Ca. a cellule di Hurthle) vede l'introduzione di un importante fattore prognostico legato al paziente: il fattore età. Infatti queste neoplasie vedono due distinti raggruppamenti di pazienti,

rispettivamente di età < 45 anni e > 45 anni, con stratificazione prognostica ben diversa.

Per i pazienti di età < 45 anni, i parametri T e N sono indifferenti rispetto alla stadiazione: tutti i pazienti, con ogni T e ogni N (purchè M0), sono infatti in stadio I.

L'unico fattore prognostico rilevante è identificato nel fattore M, in quanto i pazienti M1 (indipendentemente da T e N) vengono inclusi nello Stadio II. *Per i pazienti di età > 45 anni*, invece, i parametri T e N rivestono criterio prognosticamente sfavorevole al loro crescere di entità.

Al crescere di T (da T1 a T4a) e di N (da N0 a N1a o N1b) cresce anche la gravità dello Stadio (da Stadio I per i T1N0 a Stadio IVA per i T1-T2-T3 N1b e i T4b N0-N1).

Lo Stadio IVB prevede l'estensione di T (T4b) alle strutture peritiroidee non operabili: fascia prevertebrale, vasi mediastinici, arteria carotide.

Lo stadio IVC comprende i casi con M1 (indipendentemente da T e N).

Anche in questo caso è doveroso segnalare fin d'ora che la stadiazione TNM dei tumori tiroidei non prevede a tutt'oggi la correlazione con il sesso del paziente: alcuni Autori della letteratura attribuiscono una aggressività più elevata di questi tumori nei pazienti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile, con passaggio anticipato all'età di 40 anni. per i pazienti maschi dalle categorie prognostiche più favorevoli (ora < 45 anni) a quelli più articolate e sfavorevoli (ora >45 anni).

b) Staging dei carcinomi midollari

La stadiazione TNM dei carcinomi midollari è oggi sostanzialmente sovrapponibile a quella dei carcinomi papillari e follicolari nei pazienti di età > 45 anni,

La sola differenza è rappresentata dalla inclusione nello Stadio II dei carcinomi midollari T3N0M0, che per carcinomi papillari o follicolari con equivalenti parametri (T3N0M0) prevede invece l'inclusione in Stadio III.

Staging dei carcinomi anaplastici

Come già anticipato, la stadiazione TNM dei carcinomi anaplastici include tutti i tumori di questo istotipo in Stadio IV, suddividendoli peraltro in Stadio IVA (tumori ancora limitati alla tiroide, verisimilmente operabili), Stadio IVB (tumori con estensione extratiroidea, verisimilmente non operabili), Stadio IVC (tumori con metastasi a distanza).

Validità e limiti della classificazione TNM nei tumori della tiroide

Il sistema attuale di classificazione e stadiazione a fini clinici e prognostici secondo TNM ha incontrato univoco consenso e amplissima diffusione in

tutto il mondo ed appare oggi il sistema universalmente più utilizzato cui fare riferimento per ogni necessità applicativa e di ricerca.^{2, 5, 22, 27, 29, 31, 33, 34} Certamente, come già anticipato in precedenza, il sistema TNM non soddisfa pienamente tutte le esigenze attuali e, nonostante i continui tentativi di miglioramento e le periodiche revisioni, non ha potuto prevenire la comparsa di numerose proposte alternative.

In realtà il sistema TNM per la classificazione dei tumori tiroidei appare il più completo tra quelli proposti, in quanto si basa su sei dei nove parametri prognostici più comunemente presi in considerazione e cioè: età, istotipo, dimensioni di T, estensione extratiroidea di T, caratteri di N, presenza di M. Questi parametri, peraltro, sembrano essere univocamente riconosciuti come i più significativi in oncologia tiroidea.

Solo tre parametri non sono oggi compresi nel sistema TNM:

- il fattore “sesso” del paziente, valutato solo nei sistemi classificativi EORTC e AMES
- il “grading” tumorale, valutato nei sistemi AGES e MSK, sulla cui utilità in ambito di oncologia tiroidea sussistono ancor’oggi peraltro numerose perplessità
- l’incompletezza di resezione oncologica, valutata solo nel sistema MACIS.

Allo stato attuale delle conoscenze, **i maggiori problemi interpretativi** nell’applicazione pratica del sistema classificativo e di “staging” secondo TNM (VII Ed., 2009) ai tumori tiroidei devono essere riscontrati:

- nella difficoltà di interpretazione clinico-prognostica dei “microcarcinomi”, cioè dei carcinomi di diametro inferiore a 1 cm e classificati T1a sec.TNM
- Nelle difficoltà interpretative del concetto di “minima estensione extratiroidea” dei carcinomi T3.
- Nelle difficoltà di correlazione prognostica della classificazione TNM ai carcinomi ben differenziati in età pediatrica

Queste controversie presentano un importante impatto sull’inquadramento classificativo dei tumori tiroidei.

Il problema del significato clinico dei microcarcinomi (<1cm) è tuttora irrisolto, in quanto in questa categoria si riscontrano in effetti:

- un elevato numero di micro carcinomi tiroidei riscontrati casualmente, senza sospetto clinico preesistente, all’esame istologico seriale di tiroidi chirurgicamente asportate per altra causa non neoplastica (carcinomi “incidentali” o “occasional”). In particolare, l’elevata incidenza di queste lesioni carcinomatose minime in reperti autoptici seriali di popolazioni selezionate (anche fino a

10-13% della popolazione esente da tireopatie note) descritte in precedenti studi mal si contempera con una classificazione di neoplasie clinicamente manifeste e conclamate;

- un elevato numero di microcarcinomi tiroidei delle dimensioni di pochi millimetri, diagnosticati grazie alle sempre più esaltate sensibilità e specificità delle tecniche diagnostiche oggi in uso (ecografia e citoaspirato con ago sottile/FNAB ecoguidato in primo luogo), il cui significato clinico e la cui potenzialità evolutiva sono ancor'oggi tutti da acclarare;
- un discreto numero di microcarcinomi tiroidei clinicamente oggettivi, con prognosi del tutto favorevole ed evoluzione senza problemi dopo terapia chirurgica (in particolare, senza recidiva o metastatizzazione linfonodale), come peraltro è lecito attendersi su base dimensionale;
- un limitato numero di microcarcinomi tiroidei con comportamento "aggressivo" e comparsa precoce di metastasi linfonodali loco-regionali o a distanza, difficilmente comprensibili su base dimensionale di T.

Non solo, ma sussistono dubbi sull'opportunità o meno di riconoscere e segnalare come tali solo i microcarcinomi evidenziati clinicamente o strumentalmente nel preoperatorio oppure anche quelli incidentalmente riscontrati all'esame seriale del pezzo operatorio.¹¹

Altri dubbi riguardano l'opportunità di riservare il termine "microcarcinoma" alla corrispondente patologia dell'adulto, escludendo quindi tale definizione nei pazienti pediatrici < 18 anni (in cui il comportamento aggressivo di questi microcarcinomi è insolitamente frequente, con metastasi linfonodali e a distanza).

Attualmente gli studi clinici in letteratura non offrono ancora interpretazioni univoche o indicazioni prognostiche su microcarcinomi tiroidei che consentano di superare questi dubbi^{7, 8}.

Nella VII Ed. del Manuale TNM l'introduzione della nuova distinzione tra T1a (<1cm) e T1b (da 1 a 2 cm) sembra apportare qualche beneficio ai fini di una maggiore chiarezza classificativa in questo ambito.

Il concetto di "*minima estensione extratiroidea*" dei carcinomi T3 si presta invece a considerazioni critiche, soprattutto alla luce di una recente revisione del College of American Pathologists (CAP) (2009)¹¹.

In questa revisione, gli anatomopatologi americani hanno rivisto criticamente alcuni concetti istopatologici di non univoca interpretazione e quindi potenzialmente forieri di sovra- o sottoclassificazione dei tumori tiroidei.

Appare di particolare interesse la disamina del concetto di “estensione extratiroidea minima”, in considerazione del fatto che frammenti di tessuto adiposo e muscolo-scheletrico possono essere osservate “fisiologicamente” in tiroidi normali, così come la continuità capsulare tiroidea è spesso incompleta anche in tiroidi normali.

Il CAP suggerisce di considerare la presenza di spazi vascolari con parete spessa, e/o di piccoli nervi periferici in associazione con tessuto adiposo come criteri differenziali per distinguere l’invasione extratiroidea minima rispetto a quadri “falsi positivi”.

Il contributo critico del CAP nella sua recente revisione delle classificazioni stomatologiche permette anche una migliore definizione differenziale dell’estensione dell’invasione capsulare e linfovaskolare nelle neoplasie tiroidee follicolari a fini diagnostici di malignità: ancorchè queste indicazioni non rivestano immediata correlazione con il sistema TNM, si deve comunque rilevare una loro ricaduta indiretta sulla correttezza dell’inclusione casistica delle neoplasie follicolari nelle casistiche TNM.

La correlazione prognostica della classificazione TNM ai carcinomi ben differenziati in età pediatrica rappresenta un ulteriore problema in oncologia tiroidea^{24, 25}.

È noto infatti che i carcinomi ben differenziati (papillare, follicolare) si presentano nel bambino con atteggiamento locale più aggressivo rispetto all’adulto, con maggiori dimensioni al momento della diagnosi, con incidenza superiore di multifocalità e bilateralità (20%), maggiore incidenza di N+ alla diagnosi (35-85%), con superiore incidenza di meta-statizzazione precoce a distanza (5-16%). Nonostante un comportamento biologico clinicamente così aggressivo, ben superiore a quello dell’adulto, la prognosi dei tumori tiroidei infantili è sovrapponibile alla prognosi dei tumori di giovani adulti di età < 45 anni (e quindi, di fatto, equiparabili a Stadi I e II).

Ciò può determinare distorsioni concettuali non solo nell’inquadramento clinico alla diagnosi, ma anche nella valutazione casistica dei risultati terapeutici.

Inoltre si deve sottolineare la descrizione in letteratura di risultati non del tutto soddisfacenti in merito alla nuova stadiazione dei carcinomi midollari T3N0 in Stadio II secondo la VII edizione TNM (2009) rispetto alla precedente VI Edizione (2002) che li collocava in Stadio III.

Secondo Ito e coll., infatti, la nuova modalità di stadiazione sembra aver svuotato di casistica lo Stadio III, riducendo questo gruppo a pochi e sporadici casi, mentre i casi di Carcinoma midollare T3N0, già ben identificati in Stadio III sec. TNM 2002 per la loro peggiore valutazione prognostica, si trovano oggi commisti ai casi T2N0 in Stadio II che presentano

valori prognostici favorevoli ben diversi (88.2% versus 66.8% di “disease free survival – DFS” clinico per i T2N0 versus T3N0)¹⁵.

Anche in questo caso, peraltro, saranno necessari ulteriori studi casistici per avere risultati certi ed univoci sulla significatività di questa osservazione.

Resta immodificata nella stadiazione TNM la mancanza di possibilità discriminative nel carcinoma midollare (MTC) tra i casi di MTC “familiare” e di MTC “sporadico”, cui numerosi studi in letteratura attribuiscono diverse prospettive prognostiche^{7, 24}.

Una trattazione del sistema classificativo e prognostico TNM dei tumori tiroidei non può esimersi da una breve disamina anche dei **limiti intrinseci** di tale Sistema, peraltro in gran parte condivisi con tutte le altre sedi tumorali^{27, 28}.

Il limite principale è insito nella natura stessa del sistema TNM, che è basato costituzionalmente su criteri anamnestici, clinico-morfologici, istopatologici e di “imaging”.

Ciò significa che ulteriori evoluzioni del sistema su basi diverse sono intrinsecamente e “a priori” difficili se non del tutto impossibili, mentre è molto probabile che alcune limitazioni del sistema stesso restino immutate anche in futuro.

Il Sistema TNM è nato negli anni '50 prevalentemente come sistema a fini chirurgici (negli anni '50 l'importanza della radioterapia e della chemioterapia erano ben lontane dal manifestarsi con la attuale forza!). Con il passare dei decenni, il sistema TNM continua ad essere un sistema classificativo e prognostico “finalizzato alla chirurgia”, mentre molti aspetti della oncologia sono radicalmente cambiati.

In particolare si devono sottolineare:

- l'introduzione di nuovi mezzi diagnostici, che favoriscono la diagnosi precoce dei tumori
- l'introduzione di nuovi approcci terapeutici mono- o politerapici (integrati), che modificano il comportamento “biologico” dei tumori e quindi la loro evoluzione
- l'introduzione di “markers” biologici che interferiscono con la diagnosi precoce, la diagnosi iniziale e il “follow up” delle neoplasie, determinando talora modificazioni importanti nel comportamento clinico-terapeutico.

Le conseguenze più rilevanti di queste modificazioni sulla significatività e sull'attendibilità clinica e prognostica del Sistema TNM, anche per i tumori tiroidei, può quindi essere riscontrata nei seguenti fatti:

- la diagnosi precoce dei tumori (a seguito di “screening” o di tecniche diagnostiche più “sensibili”, imaging in primo luogo) favorisce

uno scivolamento (“shift”) importante di casistica verso gli Stadi di malattia iniziale (I e II). Ciò determina non solo un impoverimento statistico su base numerica degli stadi più avanzati, ma anche e soprattutto l’inclusione negli stadi precoci di neoplasie a potenzialità evolutiva grave che, pur diagnosticate in fase precoce, possono “falsare” le valutazioni prognostiche e la significatività dei diversi fattori prognostici.

- Essendo il TNM un sistema a prevalente finalità chirurgica, l’introduzione delle nuove terapie (terapie neoadiuvanti, terapie ormonali/antiormonali, chemioterapia, moderna radioterapia, terapie monoclonali molecolari “targeted”) determina importanti modificazioni nella sopravvivenza che non possono essere attualmente previste negli Stadi sec. TNM.
- Il Sistema TNM è un sistema prevalentemente “binario” (“bin model”), tale cioè da creare una distribuzione mutualmente esclusiva ed esaustiva di ogni singolo paziente sulla base di parametri univoci (tali cioè da permettere che ogni paziente abbia una ed una sola classificazione TNM)³. Se il Sistema TNM dovesse considerare in futuro nel suo sistema di stadiazione una o più (al limite, tutte) nuove terapie, la casistica dovrebbe essere stratificata secondo questi nuovi parametri, con aumento esponenziali di categorie (“bins”) per ogni terapia. Verrebbe così a perdersi quella semplicità e linearità che in oltre mezzo secolo di vita ha permesso al Sistema TNM di contribuire così significativamente al progresso dell’Oncologia e della terapia oncologica.
- Infine il Sistema TNM si interfaccia malamente con la continua introduzione di nuovi “markers” biologici nella diagnosi e nel “follow up”. Ancora una volta, se il sistema TNM dovesse integrare questi nuovi “markers” nei propri meccanismi di classificazione e stadiazione, la stratificazione degli Stadi TNM “esploderebbe” dal punto di vista numerico.

Nell’ambito più ristretto dei tumori tiroidei, è indubbio che questi concetti trovano ampia applicazione:

- dal punto di vista diagnostico, l’ecografia, la TC, la RM e la TC-PET hanno aperto nuove prospettive di diagnosi precoce, con la già citata possibilità di rilevare, identificare e diagnosticare microcarcinomi del tutto “invisibili” fino a pochi anni or sono ovvero di evidenziare già nel preoperatorio estensioni della malattia neoplastica (invasione di strutture circostanti, metastasi, ecc.) una volta non riconoscibili se non in sede intraoperatoria o in fase post-operatoria.^{6, 7, 8, 17, 19, 23}

- Il ricorso più o meno ampio a pratiche “conservative” di tiroidectomia (loboistmectomia d’elezione nei casi di carcinomi ben differenziati “a basso rischio”), l’impiego dello svuotamento linfonodale profilattico del VI livello (non univocamente condiviso in Letteratura), il ricorso estensivo alla radioiodioterapia nei casi con stadiazione più elevata, la terapia ormonale soppressiva, l’eventuale radioterapia esterna in casi selezionati, modificano certamente in modo significativo il comportamento biologico dei tumori della tiroide, con ovvie conseguenze sulla significatività prognostica degli Stadi TNM tradizionalmente descritti.^{7, 8, 19, 24}
- Infine lo studio e l’introduzione nella pratica clinica di “markers” biologici e molecolari sempre più attendibili e raffinati, in aggiunta alle tradizionali tiroglobulina, tiro calcitonina e CEA, quali RET/PTC, RAS, BRAF (V600E), PPARgamma/PAX8, Galectina, E-Caderina, Moesina, ecc., consentiranno tra breve una diagnostica pre-operatoria con finalità prognostiche e un “follow up” sempre più attendibili ed elaborati.^{10, 12, 16, 24, 35}

Sono evidenti, anche a una disamina superficiale, le conseguenze diagnostico-terapeutiche di tali importantissime innovazioni in campo di oncologia tiroidea, ma anche le possibili conseguenze limitative, discorsive o anche negative sull’impiego clinico e prognostico del Sistema TNM.

Conclusioni

Il Sistema TNM rappresenta oggi un contributo clinico applicativo e sperimentale di indubbia e comprovata importanza in ambito di oncologia tiroidea.

Certamente l’utilità del sistema TNM in ambito di classificazione e stadiazione dei tumori tiroidei, così come in altri settori dell’oncologia, dipenderà nel prossimo futuro dalle possibilità di sviluppo dello stesso e del suo adeguamento alle innumerevoli, importantissime e talora rivoluzionarie innovazioni in ambito epidemiologico, biologico, immunologico, diagnostico, terapeutico.

Sarà quindi impegnativo ed esaltante compito di tutti (clinici e ricercatori) collaborare attivamente e con entusiasmo all’evoluzione e all’implementazione qualitativa e scientifica del TNM negli anni a venire, a fronte dei continui progressi della Medicina e delle nostre conoscenze.

Bibliografia

1. Antonaci A, Brierley J, Bacchi G, Consorti F, Consoli C, Manzini A, Tagliaferri M, Ficulilli F, Menichelli F, Miani C, Miani P, Di Paola M, Piemonte M: Thyroid carcinoma. – In: Hemanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (Eds): UICC – Prognostic Factors in Cancer – Springer Ed, Berlin, 1995
2. Brandwein-Gensler M, Smith RV: Prognostic Indicators in Head and Neck Oncology Including the New 7th Edition of the AJCC Staging System – Head and Neck Pathol 4, 53-61, 2010
3. Burke HB: Outcome Prediction and the Future of the TNM Staging System – J Nat Cancer Inst 96, 1408-9, 2004
4. Chiesa F, Squadrelli Saraceno M: Fattori prognostici in oncologia cervico-facciale. – Quadernoi di Aggiornamento AOOL, 3 – Pacini Ed., Pisa, 1998
5. Chiesa F, Tradati N: Classificazione clinica e TNM. – In: Conticello S: Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide (Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO, Lecce, 23-26 maggio 2007). – Pagg. 141-147 – Torgraf Ed., Lecce, 2007
6. Choi JS, Chung WY, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK: Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: performance in a large series. – Ann Surg Oncol 18, 3572-8, 2011
7. Conticello S: Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide (Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO, Lecce, 23-26 maggio 2007). – Torgraf Ed., Lecce, 2007
8. Davidson BJ, Burman KD: Cancer of the Thyroid and Parathyroid: General Principles and Management. – In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK: Head and Neck Cancer. – pagg.690-731- Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009
9. deMeer SG, Dauwan M, de Keizer B, Valk GD, Borel Rinkes IH, Vriens MR: Not the Number but the location of Lymph Nodes Matters for Recurrence Rate and Disease-Free Survival in Patients with Differentiated Thyroid Cancer – World J Surg 36, 1262-7, 2012
10. Duntas L, Grab-Duntas BM: Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. – Hell J Nucl Med 9, 156-162, 2006
11. Ghossein R: Update to the College of American Pathologists Reporting on thyroid Carcinomas – Head and Neck Pathol 3, 86-93, 2009
12. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, Clayman GL: High rate of BRAF and RET/PTC Dual Mutations Associated with Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma – Clin Cancer Res 15, 485-491, 2009
13. Herranz Gonzalez-Botas J, Barro CV, Vidal JM: Risk Groups in differentiated thyroid carcinomas. – Acta Otorrinolaringol Esp. 62, 14-9, 2010
14. Huang BY, Lin JD, Chao TC, Lin KJ, Hseuh C, Tsang NM: Therapeutic outcomes of papillary thyroid cancer patients in different risk groups – Oncology 80, 123-129, 2011
15. Ito Y, Kihara M, Hirokawa M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A: Validity of the 6th Edition of UICC TNM Classification system for medullary thyroid carcinoma: a proposal for intraoperative evaluation of T category – Endocr J 59, 407-16, 2012

16. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, Kim KW, Hahn SK, Youn YK, Kim KH, Cho BY, Park do J: The association of the BRAF (V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis – *Cancer* 118, 1764-73, 2012
17. Karga H, Mavroudis K, Giagourta I, Triantaphyllopoulou M, Ktena V, Kassi G, Veloutsou H, Papapetrou P: Changes in TNM stage, reoperation and 131-I ablation rate during the use of newer methods for the preoperative diagnosis of differentiated thyroid carcinoma – *Clin Endocrinol (Oxf)* 76, 289-96, 2012
18. Kramer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Lerch H, et al, MSDS study group: Primary tumor size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial. – *Eur J Endocrinol* 163, 637-44, 2010
19. Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P (Eds): Practical management of thyroid cancer–Springer Ed, London, 2006
20. Myers EN: Head and neck Oncology – 2010, part II – *Otolaryngol Pol* 64, 204-14, 2010
21. Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, Hall P, Thalib L, Doi SAR: Simplifying the TNM System for Clinical Use in Differentiated Thyroid Cancer – *J Clin Oncol* 27, 1872-8, 2009
22. O'Sullivan B, Shah J: New TNM staging criteria for head and neck tumors – *Semin Surg Oncol* 21, 30-42, 2003
23. Pelttari H, Laitinen K, Schalin-Jantti C, Valimaki MJ: Long term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment – *Clin Endocrinol (Oxf)* 69, 323-31, 2008
24. Piemonte M e coll: Patologia endocrina di interesse chirurgico in ORL Pediatrica (Relazione Ufficiale XIX Congresso Naz. Soc. Ital ORL Pediatrica – Napoli, 7 luglio 2006) – *Otorinolaringologia Pediatrica XVI/XVII*, 2006
25. Piemonte M, Rugiu MG, Palma S: Problemi relativi alle lesioni neoplastiche benigne e maligne della tiroide in età pediatrica. – In: Conticello S: Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide (Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO, Lecce, 23-26 maggio 2007) – pagg. 429-53 – Torgraf Ed., Lecce, 2007
26. Ringel MD: Emerging therapies for thyroid cancer. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P (Eds): Practical management of thyroid cancer – pagg. 423-428–Springer Ed, London, 2006
27. Shaha AR: TNM classification of thyroid carcinoma – *World J Surg* 31, 879-87, 2007
28. Sobin LH: Cancer staging: future directions for the TNM classification – *Demin Surg Oncol* 8, 107-10, 1992
29. Stratmann M, Sekulla C, Dralle H, Brauckhoff M: Current TNM system of the UICC/AJCC: The prognostic significance for differentiated thyroid carcinoma – *Chirurg* 83, 646-51, 2012
30. U.I.C.C.: TNM – Classificazione dei tumori maligni (6^a Edizione) – Raffaello Cortina Ed., 2002

31. U.I.C.C. : TNM – Classificazione dei tumori maligni (7^a Edizione) – Raffaello Cortina Ed., 2009
32. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH: AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma– Anticancer Res 23, 4283-8, 2003
33. Wada N, Masudo K, Nakayama H, Suganuma N, Matsuzu K, Hirakawa S, Rino Y, Masuda M, Imada T: Recommendation for subclass evaluation of TNM stage IVA papillary thyroid carcinomas: T4aN1b patients are at risk for recurrence and survival – Ann Surg Oncol 15, 1511-7, 2008
34. Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C: Changes in the TNM classification of head and neck tumors – Pathologe 31, 339-343, 2010
35. Xing M: Prognostic Utility of BRAF Mutation in Papillary thyroid cancer. – Mol Cell Endocrinol 321, 86-93, 2010

LIMITS OF TNM SYSTEM IN THYROID

M. Piemonte

Thyroid tumors present specific problems of classification and staging, because of their biological, histological and clinical behaviours that justify “abnormal” features when compared to all other malignancies (especially head and neck ones).

This resulted in a prolonged and widespread search for more or less complex classifying parameters, which should allow an optimal process to prognostic staging^{1, 4, 9, 13, 14, 18}.

Over the past decades, scientific organizations and institutions around the world have gradually proposed several alternative staging systems (TNM, EORTC, AMES, AGES, MACE, NTCTCS, MSK, Chicago U.S., Ohio U.S., etc..), taking into account different “mix” of proven or reliable parameters with prognostic significance (Fig. 1).^{7, 8, 19, 32}

As often it happens in medicine, the presence of several different proposals of classification corresponds to a general unsatisfaction in the existing staging systems, which is dealt by attempts to find new solutions and improvements.

Over the years, however, TNM system proved to be the classification system with the greatest acceptance and to better meet the needs of clinics and research, with minor changes: as a matter of fact TNM, among all the proposed systems, seemed to describe cancers and their prognostic correlation in more complete and reliable frameworks

The current TNM classification system for THYROID (ICD C73-0)

The current TNM classification system refers to the seventh edition of the Manual 2009 (published in the original English edition in 2010 by Blackwell Publishing Ltd and in Italian, in the same year, by Raffaello Cortina Ed, 31).

The TNM classification of the thyroid uses for staging and prognostic purposes a mix of different parameters, referred both to the tumor (and its upcoming N and M) and to the patient, which can be summarized as follows:

- size parameters of the tumor
 - size of T

Item	TNM	EORTC	AMES	AGES	MACIS	NTCTS	MSK	Chicago SU	Ohio SU
<u>PATIENT</u>									
Age	X	X	X	X	X		X	X	
Sex		X	X						
<u>TUMOR</u>									
Histotype	X	X							
T size	X		X	X	X	X		X	X
Grading					X			X	
Extrathyroidal extension	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LymphNode N+	X					X		X	X
Distant M+	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<u>TREATMENT</u>									
Uncompl. Resection					X				

Fig. 1: Staging systems with prognostic aims in thyroid carcinomas

- parameters of tumor extension
 - intrathyroidal T versus limited (minimal) or “major” T extrathyroidal extension (invasion of adjacent structures)
- parameters of N and M site
 - lymph node metastases (N) in the VI level versus lymph node metastases in other latero-cervical and mediastinal sites
 - distant metastases (M)
- histological parameters
 - histological type of T
 - ▣ papillary or follicular ca. (DTC, Differentiated Thyroid Carcinoma)
 - ▣ medullary ca. (MTC, Medullary Thyroid Carcinoma)
 - ▣ anaplastic ca. (UTC, undifferentiated Thyroid Carcinoma)
- parameters of the patient
 - Age

The current TNM classification (VII Edition–2009, 31) shows minimal improving changes compared to the former Sixth edition (2002)³⁰, while specifically referring to subdivision of T1 into T1a tumors (size of T is < 1 cm) and T1b (tumor greater than 1 cm but smaller than 2 cm) and to small changes (partly following the new T1 subclassification) in the staging of

papillary and follicular carcinomas in patients aged > 45 years and medullary carcinomas (stages I, II and III).

a) Classification of T

The two guideline criteria of classification are represented by the size of T and by the thyroid capsular invasion for well-differentiated carcinomas (papillary and follicular) and for medullary carcinomas.

The size of T distinguishes T1 tumors (T1a, so called “microcarcinoma”: <1 cm; T1b: between 1 and 2 cm), T2 tumors (between 2 and 4 cm), T3 tumors (> 4 cm).

The thyroid capsular invasion by thyroidal tumors shows paramount importance in T3 and T4 tumors.

T3 tumors include T > 4 cm, but limited to the thyroid gland, or T of any size but with a “minimal” extrathyroidal extension (for example, in the sternothyroid muscle or in perithyroidal soft tissues). The definition of “minimal” extension is nevertheless a potential source of misunderstanding and has been critically questioned by American Pathologists. For this topic, see the discussion of the limits of TNM in the next section of this chapter.

T4 tumors shows gross extrathyroidal invasion to important surrounding anatomical structures: subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, oesophagus, recurrent laryngeal nerve (T4a) or prevertebral fascia, mediastinal vessels, carotid artery (T4b)

TNM classification also recognizes an additional notation “m” for multifocal tumors.

All anaplastic carcinomas of any size are classified as T4, with the subclassification T4a if limited to the thyroid and T4b if extended beyond the thyroid capsule, keeping seriously into account the biological aggressiveness and unfavorable prognosis of this cancer.

b) Classification of N

The TNM classification of thyroid tumors by N is “atypical” when compared to the same classification of all other cancers “Head and Neck” (Lips and oral cavity, pharynx, larynx, nasal cavity and paranasal sinuses, salivary glands).

The classification of N in thyroid tumors has only three groups: NX, N0 and N1 (the latter with the two subgroups N1a and N1b).

The difference between thyroid N + and the N + of all other Head and neck tumor sites regards the absence of different criteria: the dimensional one (3, 6 cm, etc.), the numerical one (one or more nodes), the positional one (mono- or bilateral or contralateral nodes). Moreover, thyroid N + staging shows an “atypical” topographic description, while referring to

level VI N+ as N1a and to all other levels of the neck (I-II-III-IV and V) as N1b, taking into account the different biological behaviour and the different prognosis between the two clinical situations.

Thus, in N + thyroid tumors TNM system distinguishes only two sub-groups: N1a (metastases to level VI lymph nodes, i.e. to the first perithyroidal lymphatic ring represented by pre-tracheal, paratracheal and prelaryngeal / Delphian lymph nodes) and N1b (metastases to other cervical lymph nodes of levels I to V, mono-or bi- or contralateral, or to retropharyngeal and upper mediastinum lymph nodes).

c) Classification of M

The classification of M is common to other “Head and Neck” locations, with groups M0 (no distant metastases) and M1 (distant metastases)

d) Histopathological types

Given the importance that the different histotypes play in subsequent clinical staging and prognostic evaluation, TNM classification provides a list of four thyroid cancer histotypes:

- Papillary carcinomas (including those with follicular foci)
- Follicular carcinomas (including the so-called “Hurthle cell carcinoma”)
- Medullary cancer
- Anaplastic /undifferentiated carcinomas.

It must be pointed out now that TNM histotype classification does not still includes the “poorly differentiated carcinoma” histotype, which is sometimes described in the literature as a little less aggressive tumor than undifferentiated Ca., with a very low survival rate (3-6%) but greater all the same than the undifferentiated type (0%).

The staging in the current TNM System–THYROID (ICD C73-0)

The TNM prognostic system now recommends (Seventh edition, 2009) a different staging for papillary and follicular Ca, medullary, Ca, anaplastic Ca³¹.

a) Staging of papillary and follicular carcinomas (well differentiated carcinomas)

The staging of well differentiated carcinomas (papillary and follicular, the latter including Hurthle cell Ca.) provides the introduction of an important patient related prognostic factor: the age factor.

In fact, these tumors show two distinct groups of patients, respectively aged <45 years and >45 years, with different prognostic stratification. For patients aged <45 years, the parameters T and N are indifferent to the staging: all patients, with any T and any N (as long as M0), are classified in stage I.

The only significant prognostic factor has been identified in the M factor, as all M1 patients (regardless of T and N) are included in Stage II.

For patients aged > 45 years, however, T and N parameters are prognostically unfavourable and the prognostic negative value increases as long as T and N classifications increase.

With increasing T (T1 to T4a) and N (N0 and N1a or N1b), the severity of the Stage also increases (from Stage I for T1N0 to Stage IVA for T1-T2-T3 N1b and T4b N0-N1).

Stage IVB includes the tumoral invasion (T4b) to unoperable perithyroidal structures: prevertebral fascia, mediastinal vessels, carotid artery.

Stage IVC includes M1 cases (regardless of T and N).

Even in this case, it must now be underlined that thyroid tumors TNM staging not yet includes the correlation with the sex of the patient: some authors refer a higher aggressiveness of these tumors in male patients than in females, by fixing at the age of 40 years the male patients switch-over from more favorable prognostic categories (actually <45 years for males and females) to more unfavorable ones (actually > 45 years)

b) Staging of medullary carcinoma

The TNM staging of medullary carcinoma (MTC) is now essentially identical to that of papillary and follicular carcinoma in patients aged > 45 years.

The only difference is the inclusion in Stage II of T3N0M0 medullary carcinomas, while papillary or follicular carcinomas with equivalent parameters (i.e. T3N0M0) are included in Stage III.

c) Staging of anaplastic carcinomas

As yet anticipated, the TNM staging of thyroid anaplastic carcinomas includes all tumors of this histotype in Stage IV, however dividing them in Stage IVA (cancer still confined to the thyroid, likely operable), Stage IVB (tumors with extrathyroidal extension, likely inoperable), Stage IVC (tumors with distant metastases).

Validity and limits of TNM classification in thyroid tumors

The current TNM system of classification and staging with clinical and prognostic aims met unambiguous consent and widespread diffusion all

over the world and now the system is the most universally used in clinical and research applications^{2, 5, 22, 27, 29, 31, 33, 34}.

Certainly, as previously mentioned, the TNM system does not fully meet all current requirements and, despite continued efforts for improvement and periodic revisions, could not prevent the appearance of numerous alternative proposals.

Really, the TNM system for classification of thyroid tumors seems the most complete among the proposed ones, as it is based on six of the nine most common prognostic parameters taken into account, namely: age, histology, size of T, extrathyroidal extension of T, patterns of N, presence of M. These parameters, however, seem to be commonly recognized as the most significant in thyroid cancer.

Only three parameters are not included in TNM system:

- the “sex” factor, only evaluated in the EORTC and AMES classification systems
- The “grading” of the tumor, only assessed in AGES and MSK systems, whose usefulness in the field of thyroid cancer is still actively discussed
- the incomplete resection of cancer, only evaluated in the MACE system.

The **major practical problems of interpretation** in the TNM 2009 classification and “staging” system for thyroid cancer must be reported:

- in the clinical and prognostic interpretation of thyroid “microcarcinomas”, i.e. less than 1 cm large carcinomas actually classified T1a according to TNM
- in the histopathologic interpretation of “minimal extrathyroidal extension” in T3 carcinomas.
- in the difficult correlation of prognostic TNM classification to well-differentiated carcinomas in children

These disputes have a major impact on the outcome of TNM classification and staging of thyroid tumors.

The clinical significance of microcarcinomas (<1 cm) is still unsolved, because in this category we could find:

- A large number of thyroid microcarcinomas just detected by chance, without pre-existing clinical suspicion, in serial histological examination of surgically removed thyroid due to other non-neoplastic causes (“incidental” or “occasional” carcinomas). Mainly, the high incidence of these minimal carcinomatous lesions (even up to 10-13% of thyreopathy free population) in autoptic serial examinations on selected populations, as previously described in literature,

scarcely adapts to a clinically manifest tumor classification and diagnosis.

- a high number of few millimeters large thyroid microcarcinomas, which can be diagnosed thanks to the enhanced sensitivity and specificity of modern diagnostic techniques (ultrasound, Fine Needle Aspiration Biopsy/FNAB in the first place), whose clinical significance and whose evolutive potential are still to be ascertained.
- a number of objective clinical thyroid microcarcinomas, all with favorable prognosis and evolution without problems after surgery (in particular, without recurrence or lymph node metastases), as indeed we could expect according to their size.
- A limited number of thyroid microcarcinomas with “aggressive” behaviour and early onset of loco-regional lymph node or distant metastases, which are difficult to be previewed on the basis of T size.

Moreover, there are some doubts about whether to recognize and report as microcarcinomas such lesions only when they are clinically or instrumentally identified in the preoperative time or even those postoperatively accidentally found in the serial examination of the surgical specimens.¹¹ Other questions concern the opportunity to reserve the term “microcarcinoma” to the adult disease, thus excluding this definition in pediatric patients <18 years (in which the aggressive behaviour of these microcarcinomas is unusually frequent, with early nodal and distant metastases). Currently, clinical studies in the literature has not yet provided any unique clinical or prognostic interpretations of thyroid microcarcinomas which could overcome these doubts^{7,8}.

In the VII Edition of the TNM Manual the introduction of the new distinction between T1a (<1 cm) and T1b (1 to 2 cm) carcinomas seems to provide some benefit for the purposes of clarifying classification problems in this field.

The concept of “*minimal extrathyroidal extension*” of T3 carcinomas suggests some critical considerations, especially while referring to a recent review of the College of American Pathologists (CAP, 2009)¹¹.

In this review, American Pathologists critically reviewed some ambiguous histopathological concepts, thus potentially leading to over-or under-classification of thyroid tumors.

The concept of “minimal extrathyroidal extension” is often endangered and misdiagnosed, while fragments of adipose and/or muscle-skeletal tissue can be “physiologically” observed in normal thyroids and thus cannot be considered as “extrathyroidal invasion” proof. Also the thyroid capsule continuity is often incomplete even in normal thyroids.

The CAP suggests to consider the presence of thick-walled vascular spaces and/or small peripheral nerves in association with adipose tissue as differential criteria for distinguishing the minimal extrathyroidal invasion from “false positive” histologic images.

The critical contribution of the CAP in its recent review of the histological classifications also allows a better definition in differential diagnosis of capsular and lymphovascular invasion in thyroid follicular neoplasms, which is of utmost importance in order to achieve a malignancy diagnosis: even if this information cannot be directly related to TNM system, it should be undelined its indirect effect on the reliability of follicular cancer cases inclusion in TNM records.

The prognostic correlation of TNM classification to well-differentiated carcinomas in children is a further problem in thyroid cancer^{24, 25}.

It is well known that well-differentiated carcinomas (papillary, follicular) occur in children with a more aggressive local behaviour than in adults, with greater size at diagnosis, with higher incidence in multifocality and bilaterality (20%), with higher N +incidence at diagnosis (35-85%), with higher incidence of early distant metastatization (5-16%). Despite such an aggressive biological behaviour, much higher than that of adults cancers, the prognosis of childhood thyroid cancer is similar to the prognosis of young adults aged <45 years tumors (and, in fact, comparable to Stages I and II).

This can lead to conceptual distortions not only in the clinical diagnosis, but also in the cases evaluation of therapeutic results.

We shall also emphasize the description in the literature of not entirely satisfying results in the new staging of T3N0 medullary carcinomas in Stage II according to the TNM Seventh edition (2009), while compared to the previous Sixth edition (2002) who should have placed them in Stage III.

According to Ito et al., the new staging method seems to have cleared the cases of Stage III, reducing this group to few sporadic cases: actually indeed the T3N0 medullary carcinoma cases, formerly classified in Stage III according to TNM 2002 for their worst prognosis, are now included in Stage II together with T2N0 cases, which have very different prognostic values (88.2% versus 66.8% of ‘disease free survival—DFS “for clinical T2N0 versus T3N0)¹⁵.

This clinical remarks, however, will require further case studies to gain have certain and unambiguous results about their significance.

In the TNM 2009 staging of medullary carcinoma (MTC) we shall finally underline the still persisting lack of discrimination between “familial” MTC and “sporadic” MTC cases, which show different prognostic perspectives in many studies of the literature^{7, 24}.

A discussion of TNM classification system of thyroid tumors cannot refrain from a brief discussion of the **intrinsic limits** of this system, even if largely shared with all other cancer sites^{27, 28}.

The main limits are inherent in the nature of the TNM system, which is constitutionally based on anamnestic, clinical, morphological, histopathological and “imaging” criteria.

This means that further evolution of the system on different bases are “a priori” difficult if not altogether impossible, but it is very likely that some limitations of the system will anyway remain unchanged in the future.

TNM system was born in the 50’s mainly as a surgically aimed system (in the 50’s the importance of radiotherapy and chemotherapy was very far from the current one). Over the decades, TNM system continues to be a prognostic “surgically aimed” system, while many aspects of oncology have radically changed.

In particular, we must emphasize:

- the introduction of new diagnostic tools, which encourages early detection of cancer
- the introduction of new mono- or politherapeutic (integrated) approaches, which often modify the biological behaviour of the tumors and their evolution
- the introduction of “markers” that interfere with biological early diagnosis, the initial diagnosis and the “follow up” of cancer, sometimes causing major changes in clinical and therapeutic behavior.

The most important consequences of these changes on the reliability and clinico-prognostic significance of TNM system, including thyroid cancer, can be found in the following features:

- the early detection of cancer (as a result of “screening” or more “sensitive” diagnostic techniques, imaging in the first place) favours a shift of important cases to the disease initial stages (I and II). This not only leads to a reduction of the statistical basis of the later stages, but also to the inclusion in the early stages of cancer with severe evolution potential which, even if early diagnosed, can “distort” the prognostic significance of various prognostic factors.
- Since TNM system is mainly surgically aimed, the introduction of new therapies (neoadjuvant therapies, hormonal antihormonal therapies, chemotherapy, modern radiotherapy, “targeted” monoclonal molecular therapies) causes large changes in survival rates that cannot currently be previewed or planned by TNM stages.
- The TNM system is a predominantly “bin” model, such as to create a distribution that is mutually exclusive and exhaustive of each patient based on unique parameters (i.e. to allow that each patient

has one and only one TNM classification)³. If the TNM staging system shall consider in the future one or more (at most, all) new therapies, the case studies shall be stratified according to these new parameters, with an exponential increase of categories (“bins”) for each treatment. Would be so lost that simplicity and straightforwardness that in over half a century of life allowed TNM system to significantly contribute to the progress of Oncology and cancer therapy.

- Finally, TNM system badly interfaces with the continuous introduction of new biological “markers” in the diagnosis and “follow up”. Again, if TNM system should integrate these new “markers” in its classification and staging, stratification of TNM stages will “explode” from the numerical point of view.

While referring to thyroid cancer, there is no doubt that these concepts are widely applied:

- From the diagnostic point of view, ultrasound, CT, MR and PET-CT have opened new perspectives for early diagnosis, with the aforementioned ability to detect, identify and diagnose microcarcinomas completely “invisible” until few years ago or to show pre-operatively extensions of neoplastic disease (invasion of surrounding structures, metastasis, etc..) once unrecognizable unless intraoperatively or postoperatively^{6, 7, 8, 17, 19, 23}.
- The use of more or less limited “conservative” approach of thyroidectomy (lobusisthmectomy as a first choice in case of “low risk” well-differentiated carcinomas), the use of prophylactic VI level lymph node dissection (not always shared in Literature), the extensive use of radioiodine in cases with higher staging, hormone suppression therapy, external beam radiotherapy in selected cases, certainly modify the biological behaviour of many thyroid tumors, with obvious consequences on the prognostic significance of traditionally described TNM stages.^{7, 8, 19, 24}
- Finally, the study and introduction into clinical practice of reliable and sophisticated molecular and biological “markers”, in addition to conventional thyroglobulin, calcitonin and CEA sampling, such as RET / PTC, RAS, BRAF (V600E), PPARgamma/PAX8, Galectin, E-Cadherin, Moesin, etc., will shortly make pre-operative diagnosis and prognostic evaluation as much as “follow up” planning more reliable^{10, 12, 16, 24, 35}.

Even to a superficial examination, the diagnostic and therapeutic consequences of these important innovations in the field of thyroid cancer are

obvious, but also the possible limiting or even negative consequences on the clinical and prognostic significance of TNM system.

Conclusions

Today TNM system is a clinical and experimental contribution of proven and undoubted importance in the field of thyroid cancer.

Certainly in the near future the utility of TNM system in the field of classification and staging of thyroid tumors, as well as in other fields of oncology, will depend on the opportunities for its development and its adaptation to the many, important and sometimes revolutionary innovations in epidemiology, biology, immunology, diagnostic exams and therapeutical practice.

So, it will surely be a challenging and exciting task for all of us, clinicians and researchers, to actively and enthusiastically collaborate in scientific development and qualitative implementation of TNM system in the coming years, by always contributing to the constant progress of medicine and our knowledge.

Bibliography

1. Antonaci A, Brierley J, Bacchi G, Consorti F, Consoli C, Manzini A, Tagliaferri M, Ficulilli F, Menichelli F, Miani C, Miani P, Di Paola M, Piemonte M: Thyroid carcinoma. – In: Hemanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (Eds): UICC – Prognostic Factors in Cancer – Springer Ed, Berlin, 1995
2. Brandwein-Gensler M, Smith RV: Prognostic Indicators in Head and Neck Oncology Including the New 7th Edition of the AJCC Staging System – Head and Neck Pathol 4, 53-61, 2010
3. Burke HB: Outcome Prediction and the Future of the TNM Staging System – J Nat Cancer Inst 96, 1408-9, 2004
4. Chiesa F, Squadrelli Saraceno M: Fattori prognostici in oncologia cervico-facciale. – Quadernoi di Aggiornamento AOOL, 3 – Pacini Ed., Pisa, 1998
5. Chiesa F, Tradati N: Classificazione clinica e TNM. – In: Conticello S: Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide (Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO, Lecce, 23-26 maggio 2007). – Pagg. 141-147 – Torgraf Ed., Lecce, 2007
6. Choi JS, Chung WY, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK: Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: performance in a large series. – Ann Surg Oncol 18, 3572-8, 2011
7. Conticello S: Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide (Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO, Lecce, 23-26 maggio 2007). – Torgraf Ed., Lecce, 2007
8. Davidson BJ, Burman KD: Cancer of the Thyroid and Parathyroid: General Principles and Management. – In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK: Head and Neck Cancer. – pagg.690-731- Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009
9. deMeer SG, Dauwan M, de Keizer B, Valk GD, Borel Rinkes IH, Vriens MR: Not the Number but the location of Lymph Nodes Matters for Recurrence Rate and Disease-Free Survival in Patients with Differentiated Thyroid Cancer – World J Surg 36, 1262-7, 2012
10. Duntas L, Grab-Duntas BM: Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. – Hell J Nucl Med 9, 156-162, 2006
11. Ghossein R: Update to the College of American Pathologists Reporting on thyroid Carcinomas – Head and Neck Pathol 3, 86-93, 2009
12. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, Clayman GL: High rate of BRAF and RET/PTC Dual Mutations Associated with Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma – Clin Cancer Res 15, 485-491, 2009
13. Herranz Gonzalez-Botas J, Barro CV, Vidal JM: Risk Groups in differentiated thyroid carcinomas. – Acta Otorrinolaringol Esp. 62, 14-9, 2010
14. Huang BY, Lin JD, Chao TC, Lin KJ, Hseuh C, Tsang NM: Therapeutic outcomes of papillary thyroid cancer patients in different risk groups – Oncology 80, 123-129, 2011
15. Ito Y, Kihara M, Hirokawa M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A: Validity of the 6th Edition of UICC TNM Classification system for medullary thyroid carcinoma: a proposal for intraoperative evaluation of T category – Endocr J 59, 407-16, 2012

16. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, Kim KW, Hahn SK, Youn YK, Kim KH, Cho BY, Park do J: The association of the BRAF (V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis – *Cancer* 118, 1764-73, 2012
17. Karga H, Mavroudis K, Giagourta I, Triantaphyllopoulou M, Ktena V, Kassi G, Veloutsou H, Papapetrou P: Changes in TNM stage, reoperation and 131-I ablation rate during the use of newer methods for the preoperative diagnosis of differentiated thyroid carcinoma – *Clin Endocrinol (Oxf)* 76, 289-96, 2012
18. Kramer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Lerch H, et al, MSDS study group: Primary tumor size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial. – *Eur J Endocrinol* 163, 637-44, 2010
19. Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P (Eds): *Practical management of thyroid cancer*–Springer Ed, London, 2006
20. Myers EN: *Head and neck Oncology* – 2010, part II – *Otolaryngol Pol* 64, 204-14, 2010
21. Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, Hall P, Thalib L, Doi SAR: Simplifying the TNM System for Clinical Use in Differentiated Thyroid Cancer – *J Clin Oncol* 27, 1872-8, 2009
22. O'Sullivan B, Shah J: New TNM staging criteria for head and neck tumors – *Semin Surg Oncol* 21, 30-42, 2003
23. Pelttari H, Laitinen K, Schalin-Jantti C, Valimaki MJ: Long term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment – *Clin Endocrinol (Oxf)* 69, 323-31, 2008
24. Piemonte M e coll: *Patologia endocrina di interesse chirurgico in ORL Pediatrica (Relazione Ufficiale XIX Congresso Naz. Soc. Ital ORL Pediatrica – Napoli, 7 luglio 2006)* – *Otorinolaringologia Pediatrica XVI/XVII*, 2006
25. Piemonte M, Rugiu MG, Palma S: Problemi relativi alle lesioni neoplastiche benigne e maligne della tiroide in età pediatrica. – In: *Conticello S: Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide (Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO, Lecce, 23-26 maggio 2007)* – pagg. 429-53 – *Torgraf Ed., Lecce*, 2007
26. Ringel MD: Emerging therapies for thyroid cancer. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P (Eds): *Practical management of thyroid cancer* – pagg. 423-428–Springer Ed, London, 2006
27. Shaha AR: TNM classification of thyroid carcinoma – *World J Surg* 31, 879-87, 2007
28. Sobin LH: Cancer staging: future directions for the TNM classification – *Demin Surg Oncol* 8, 107-10, 1992
29. Stratmann M, Sekulla C, Dralle H, Brauckhoff M: Current TNM system of the UICC/AJCC: The prognostic significance for differentiated thyroid carcinoma – *Chirurg* 83, 646-51, 2012
30. U.I.C.C.: *TNM – Classificazione dei tumori maligni (6^ Edizione)* – Raffaello Cortina Ed., 2002

31. U.I.C.C.: TNM – Classificazione dei tumori maligni (7^a Edizione) – Raffaello Cortina Ed., 2009
32. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH: AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma– Anticancer Res 23, 4283-8, 2003
33. Wada N, Masudo K, Nakayama H, Suganuma N, Matsuzu K, Hirakawa S, Rino Y, Masuda M, Imada T: Recommendation for subclass evaluation of TNM stage IVA papillary thyroid carcinomas: T4aN1b patients are at risk for recurrence and survival – Ann Surg Oncol 15, 1511-7, 2008
34. Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C: Changes in the TNM classification of head and neck tumors – Pathologe 31, 339-343, 2010
35. Xing M: Prognostic Utility of BRAF Mutation in Papillary thyroid cancer. – Mol Cell Endocrinol 321, 86-93, 2010

LIMITI DEL TNM NELLE GHIANDOLE SALIVARI

G. Spriano, G. Cristalli, A. Grammatica

Introduzione

La medicina dell'“Evidenza” e la possibilità di un continuo confronto delle differenti esperienze cliniche prevede, intrinsecamente, dei modelli di classificazione dei tumori condivisi ed applicabili ubiquitariamente dalle diverse organizzazioni scientifiche.

La UICC (Unione Internazionale Contro il Cancro) nel 1950 ha iniziato a sollecitare la realizzazione di una classificazione clinica allo scopo di definire il raggruppamento dei casi neoplastici.

Lo sviluppo del sistema TNM va attribuito a Pierre Denoix¹. Nel 1954 l'UICC istituì un comitato per la classificazione delle neoplasie e nel 1958 venne prodotta la prima proposta classificativa².

La prima edizione del TNM è stata pubblicata nel 1968.

La prima edizione, come la seconda e la terza rispettivamente del 1974 e 1978 non prevedevano la classificazione delle ghiandole salivari maggiori. Per questo motivo sono nate, al di fuori della ufficialità dell'UICC, delle proposte classificative basate su esperienze di singole Istituzioni come quella di Stauch³ del 1972 (Tab. 1) che considerava il criterio dimensionale, sotto e sopra i 2 cm e l'infiltrazione dei tessuti circostanti; nel 1975

T1	Lesione isolata con diametro massimo di 2 cm
T2	Lesione isolata con diametro superiore a 2 cm ed infiltrazione parenchimatosa stromale ed interessamento del nervo facciale
T3	Con interessamento dei tessuti molli circostanti o della cute
T4	Con interessamento di organi e strutture circostanti

Tab. 1: Classificazione di Stauch e coll 1972

T1	0-3 cm solitario e mobile
T2	3,1-6 cm solitario, mobile o con mobilità ridotta o con fissazione cutanea
T3	Maggiore di 6 cm o plurinodulare o con ulcerazione o fissazione o deficit del VII nc

Tab. 2: Classificazione di Spiro 1975

T1	Fino a 2 cm e mobile sui piani superficiali e profondi
T2	2-3 cm mobile sui piani superficiale e profondo
T3	3-4 cm o fisso alla cute o on profondità o con interessamento del VII nc
T4	Maggiore di 4 cm o con estensione alle regioni vicine o all'osso mandibolare

Tab. 3: Classificazione di Schwab, DSK del 1984

Spiro⁴ propone un sistema classificativo che considera il cut-off di 3 e 6 cm, il criterio di mobilità e che introduce il deficit del facciale (Tab. 2). Schwab⁵ nel 1984 (Tab. 3) presenta una classificazione che considerava la dimensione, la motilità e l'infiltrazione. Anche in Italia Calearo e Coll. nel 1985⁶ propongono una classificazione basata sulla mobilità del tumore e sulla sua infiltrazione (Tab 4).

L'AJCC (American Joint Committee on Cancer), fondata nel 1959, il cui sistema classificativo è confluito a partire dal 1987 nell'UICC, già dal 1977⁷ aveva proposto la classificazione per i tumori delle ghiandole salivari⁶ basandosi sulla revisione retrospettiva di 900 casi osservati e trattati in diverse Istituzioni americane. La tab. 5 ne riassume le diverse classi. A questa è seguita una 2° e 3° edizione, rispettivamente nell'83⁸ e nell'88⁹ in cui non è stata modificata la classificazione del T ma solo quella dell'N che è stata allineata alla classificazione delle metastasi linfonodali degli altri distretti cervicali.

La prima classificazione dei tumori delle ghiandole salivari dell'UICC è stata introdotta nella 4° edizione del TNM del 1987. A questa è seguita nel 1997 la 5° Edizione, nel 2002 la 6° e nel 2010 la 7° ed ultima edizione (Tab. 6).

Criteri generali della c lassificazione TNM

Lo scopo della classificazione TNM è quello di descrivere i tumori, stratificarli per gruppi simili, identificarne il valore prognostico, indirizzare sul trattamento e consentire l'analisi dei risultati terapeutici.¹²

T1	Limitato alla ghiandola, mobile e di dimensioni inferiori al suo volume
T2	Limitato alla ghiandola e di dimensioni uguali o maggiori con la sua motilità conservata
T3	Fisso, senza segni di infiltrazione delle strutture adiacenti
T4	Con interessamento delle strutture adiacenti e/o paralisi del VII nc

Tab. 4: Classificazione di Calearo 1985

T1	0-2 cm mobile sui piani superficiali e profondi
T2	2-4 cm , solitario, mobile od ipomobile o con fissazione della cute
T3	4-6 cm o a noduli multipli , ulcerazione cutanea fissazione, deficit del VII nc
T4	Maggiore di 6 cm e/o con interessamento della mandibola o delle ossa adiacenti

Tab. 5: Classificazione AJCC 1977

Considerando, per praticità, soltanto le ultime tre edizioni classificative dell'UICC, per quanto riguarda i criteri descrittivi, si è passati da una classificazione basata esclusivamente sui cm con il suffisso "a" o "b" per l'infiltrazione (4° ed), alla 5° in cui l'estrinsecazione è stata specificata nella classe T3 e T4, alla 6° e 7° in cui le misure del tumore primitivo sono state uniformate in tre gruppi (tumori inferiori ai 2 cm, da 2 a 4 cm ed oltre i 4 cm) come per gli altri distretti ORL ed è stato meglio specificato il criterio della estrinsecazione con l'introduzione delle sottoclassi "a" e "b" della

T1	0-2 cm	0-2 cm no estensione extraparenchimale	0-2 cm no estensione extraparenchimale	0-2 cm no estensione extraparenchimale
T2	2-4 cm	2-4 cm no estensione extraparenchimale	2-4 cm no estensione extraparenchimale	2-4 cm no estensione extraparenchimale
T3	4-6 cm	4-6 cm e/o estensione extraparenchimale	> 4 cm e/o con estensione extraparenchimale	> 4 cm e/o con estensione extraparenchimale
T4	> 6 cm	invade base cranica/7°nc e/o > 6 cm	a) invade cute,mandibola, condotto uditivo 7° NC b) base cranica, lamine pterigoidee, carotide	a) invasione laringe,muscolatura profonda/estrinseca della lingua, muscoli pterigoidei mediali, palato duro, mandibola b) invasione dei muscoli pterigoidei laterali, lamine pterigoidee, parete laterale del rinofaringe, base cranica, arteria carotide

Tab. 6: Classificazione TNM – UICC (ultime quattro edizioni) 1987 IV edizione 1997 V edizione 2002 VI edizione 2010 VII ed

* Per estensione extraparenchimale si intende l'estensione macroscopica ai tessuti molli o nervi eccetto quelli che fanno T4, l'infiltrazione microscopica non costituisce invasione extraparenchmale

	IV ed 1987	V ed 1997 (unificata con AJCC)	VI ed 2002 (unificata con AJCC)	VII ed 2010
Stadio I	T1a N0M0 T2aN0M0	T1N0M0 T2N0M0	T1N0M0	T1N0M0
Stadio II	T1bN0M0 T2bN0M0 T3aN0M0	T3N0M0	T2N0M0	T2N0M0
Stadio III	T3bN0M0 T4aN0M0 Ogni TN1M0 Eccetto T4b	T1N1M0 T2N1M0	T3N0M0 T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0	T3N0M0 T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0
Stadio IV	T4b ogniN M0 ogniT N2,N3 M0 ogniTogniNM1	T4N0M0 T3N1M0 T4N1M0 ogniT N2M0 ogniT N3M0 ogniTogniNM1		
Stadio IV a	Non previsto	Non previsto	T4aN0M0 T4aN1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0 T4aN2M0	St IVA T4a,T4b N0,N1 Mo T1,T2,T3,T4a N2 Mo
Stadio IV b	Non previsto	Non previsto	T4bogniNM0 ogniT N3M0	St IVB T4b anyNM0 anyT N3Mo
Stadio IV c	Non previsto	Non previsto	ogniTogniNM1	St IV C anyT,anyN M1

Tab. 8: raggruppamento in stadi ultime quattro edizioni del TNM -UICC

classe T4 in base all'interessamento o meno di strutture vitali e/o alla resecabilità (T4a tumore resecabile, T4b tumore non resecabile) con un valore non solo descrittivo ma anche prognostico-terapeutico differente rispetto alle sottoclassi "a" e "b" utilizzate nella III e IV edizione.

Il razionale di questa decisione sta nel fatto che tumori delle ghiandole salivari maggiori di 4 cm di diametro massimo quasi sempre hanno un'estensione oltre la capsula ghiandolare con invasione dei tessuti circostanti.¹²

I tumori della parotide rappresentano la maggior parte dei tumori delle ghiandole salivari, meno presenti sono i tumori della sottomascellare e, meno ancora, quelli della sottolinguale inseriti nei tumori del pavimento orale anteriore. Accomunando le ghiandole salivari maggiori in un unico gruppo e dato il minor peso statistico delle neoplasie maligne della sottomascellare e della sottolinguale, la patologia maligna parotidea condizionava pesantemente la classificazione: appariva evidente che il T4a e "b" della ghiandola sottomascellare e sottolinguale niente ha a che

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

Tab. 9: Distribuzione delle classi di N nei tumori della parotide (UICC-VI ed)

* i linfonodi situati sulla linea mediana sono considerati omolaterali)

vedere con l'infiltrazione del canale uditivo, o del nervo facciale o della carotide.

Dal punto di vista descrittivo l'ultima edizione comunque, considerando che tutti i sistemi classificativi devono coniugare necessità di descrizione e di sintesi, appare un ragionevole compromesso nell'identificare la dimensione, l'extraghiandolarità e la differenza nell'invasione tissutale.

Per quanto riguarda la stratificazione, cioè la distribuzione dei casi osservati nelle diverse classi di T, è auspicabile che ogni sistema classificativo divida in gruppi, numericamente simili, le varie casistiche al fine di evitare che vi siano molti casi in una classe e pochi in altre. Nello specifico delle ghiandole salivari maggiori anche se la frequenza dei casi reclutati nelle diverse classi di T non è omogenea in quanto sono più numerosi i casi in classi T1 e T2 appare ragionevole mantenere tutte le altre classi per soddisfare criteri diversi, descrittivi, prognostici e terapeutici. La stratificazione per N invece appare ovviamente sbilanciata per la maggiore frequenza degli N0, ma anche non giustificata nella sua differenziazione delle classi N+. Infatti Caliceti e Coll¹³ in una revisione su 403 casi di tumori maligni ha registrato un solo caso N3, 2N2c, 3N2a (Tab. 9). Questo potrebbe suggerire, al pari di quello accaduto per i tumori della tiroide e della cute di considerare solo la classe N0 ed N1 in quanto, oltre all'eccezione sulla distribuzione numerica, anche la prognosi ed il trattamento appaiono simili. Tutt'al più può essere ipotizzata una sottodivisione degli N1 in "a" o "b" a seconda che le metastasi siano in prossimità o a distanza dalla ghiandola salivare.

I suffissi nella classificazione TNM

La classificazione TNM può avere vari gradi di certezza (c-factor) a seconda che sia effettuata con il solo esame clinico (cTNM), dallo studio per immagini, (TAC, RMN, Pet, RX ecografia) (c2TNM), dall'esame istologico (pTNM) od autoptico (aTNM). Nella classificazione TNM, quando applicata in caso di recidiva dopo un trattamento (chirurgia, radioterapia, chemioterapia od altro) deve essere applicato il suffisso "r" – "restage". Altri suffissi sono "m" – multiple che indica più localizzazioni di un tumore nel medesimo sito, "y" quando la classificazione è formulata durante o dopo un trattamento multimodale. Altri descrittori sono "L" (lymphatic vassel invasion): L0 assenza di invasione linfatica, L1 presenza di invasione linfatica e l'invasione venosa 2V": Vx non è possibile valutare l'invasione venosa, V0 assenza di invasione venosa, V1 invasione venosa microscopica, V2 invasione venosa macroscopica. Il tumore residuo è identificato dal suffisso "R": R0 assenza di residuo tumorale, R1 residuo tumorale microscopico, R2 residuo tumorale macroscopico. Dal punto di vista istologico si aggiunge il grado "G" che è espressione della differenziazione del tumore questo parametro varia da G1 a G4 nei tumori delle ghiandole salivari. Nei tumori delle ghiandole salivari il grado istologico è applicabile solo ad alcuni istotipi quali: carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma. Nella gran parte dei casi il grado istologico è definito dal tipo istologico stesso ad esempio il carcinoma dei dotti salivari è ad alto grado, l'adenocarcinoma a cellule basali è di basso grado.

Il sito di origine del tumore è descritto con un codice dato dall'International Classification of Disease for Oncology, Terza edizione; con il codice C07.9 si indica la ghiandola parotide, C08.8 la ghiandola sottomandibolare, C08.1 la ghiandola sottomandibolare, C08.9 ghiandola salivare maggiore non specificata., non essendoci sottosedì anatomiche. Nell'ultima edizione il sito indicato per la ghiandola parotide rimane il C07.9, per la sottomandibolare il C 08.0, per la sottomandibolare il C 08.1 Scompare nell'ultima edizione il sito C08.09 che infatti creava confusione in quanto non si riferiva ad un sito specifico ma bensì all'origine del tumore; tale aspetto è stato meglio interpretato facendo riferimento al TNM della sede di origine per i tumori delle ghiandole salivari minori con una conseguente stratificazione in gruppi prognostici omogenea.

La sigla "T" si indica l'estensione del tumore primitivo, l'"N" l'assenza, la presenza e il grado della diffusione linfonodale regionale e "M" l'assenza o la presenza di metastasi a distanza.

Per quanto attiene alla classificazione di "T" l'ultima edizione considera le dimensioni in cm (< a 2, da 2 a 4 e > a 4), l'estensione extraparenchi-

male (assente o presente) e l'invasione di strutture limitrofe (più o meno profonde e vitali).

Evoluzione del TNM e criticità

La tabella 6 riassume le ultime 4 edizioni classificative dell'UICC. Dal punto di vista pratico il criterio dimensionale è stato mantenuto, ma dalla 6° edizione la dimensione massima è stata fissata a 4 cm; per quanto riguarda l'estensione locale nelle ultime 2 edizioni questa è stata correlata solo ai tumori > a 4 cm e dalla VI ed, è stato specificato il grado T4 in funzione della diversa entità di invasione. Il dato maggiormente rilevante a tal proposito è che nella VI edizione del 2002 per T4a si intendeva una neoplasia con infiltrazione della cute, della mandibola, del condotto uditivo o del 7° NC mentre nell'ultima edizione al fine di stratificare maggiormente questa classe si includono nella classe T4a le neoplasie salivari con invasione della laringe, della muscolatura profonda/estrinseca della lingua, dei muscoli pterigoidei mediali, del palato duro, della mandibola. Con l'ultima classificazione TNM si risolve in parte il difetto delle classificazioni precedenti in cui il peso statistico dei dati in letteratura era fortemente a favore dei tumori della ghiandola parotide; d'altronde la classificazione TNM attuale include sedi raggiunte dai tumori della ghiandola sottomascellare e della ghiandola sottolinguale. Nell'ultima classificazione scompare anche il criterio di infiltrazione del nervo facciale in quanto la metanalisi della letteratura evidenzia quanto questo dato, sebbene indice di aggressività della neoplasia, in realtà non sia correlato così strettamente alla prognosi così come anche il condotto uditivo esterno. Anche il T4 b nell'ultima classificazione subisce delle modifiche, in sostanza meno evidenti, ma specifica meglio le sedi interessate. Nella VI edizione infatti venivano compresi nel T4b l'invasione della base cranica, delle lamine pterigoidee, della carotide mentre nell'ultima edizione si specifica l'invasione dei muscoli pterigoidei laterali e della parete laterale del rinofaringe (criteri di inoperabilità).

Per quanto riguarda le criticità è da notare che l'inclusione dei muscoli estrinseci della lingua (che in un carcinoma squamoso della lingua porterebbero ad una classificazione T4b) nei tumori delle ghiandole salivari portano ad una classificazione T4a ed l'interessamento dello spazio masticatorio (T4b per i carcinomi dell'orofaringe non viene esattamente contemplato). In sintesi per quanto riguarda questi due ultimi criteri seppur motivando quest'ultima compilazione del TNM con le evidenze riportate in letteratura risulta difficilmente accettabile da un punto di vista descrittivo stadiare in modo differente neoplasie estese alle medesime zone.

Nx	i linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	assenza di ripetizioni metastatiche a carico dei linfonodi locoregionali
N2a	metastasi ad un linfonodo locoregionale di meno di 3 cm ma non più di 6 cm
N2b	multiple monolaterali meno di 6 cm
N2c	bilaterali meno di 6 cm
N3	metastasi linfonodale di più di 6 cm

Tab. 7

Classificazione delle metastasi linfonodali

Considerando la classificazione di N nei tumori delle ghiandole salivari maggiori va sottolineato che la prima edizione del 1977 dell'AJCC presentava una classificazione delle metastasi linfonodali completamente differente dall'attuale dell'UICC. Infatti vi era una suddivisione in N2a singolo linfonodo omolaterale tra 3 e 6 cm ed N2b linfonodi multipli omolaterali inferiori a 6 cm (come nella classificazione attuale), N3 suddiviso in N3a metastasi omolaterale inferiore a 6 cm N3b metastasi bilaterale, ma ogni lato andava stadiato separatamente ed N3c metastasi controlaterale. Tale classificazione risultava piuttosto articolata e nella II edizione (sempre dell'AJCC) veniva semplificata enormemente con N0 assenza di metastasi laterocervicali ed N1 presenza di metastasi laterocervicali. Con la III edizione, data la rilevanza prognostica dell'interessamento linfonodale, si è adottata una classificazione, unificata con l'UICC e pertanto la prima dell'UICC stessa, mantenuta fino ad oggi (VI edizione), che a parte la tiroide ed il rinofaringe, è la medesima classificazione utilizzata per altri tumori delle vie aeree superiori (Tab. 7).

Per quanto riguarda la categoria M da sempre, e per tutte le sedi cervico-cefaliche, la classificazione è la stessa prevedendo M0 e M1 rispettivamente per i casi senza o con metastasi sistemiche.

La classificazione TNM prevede anche un raggruppamento in stadi allo scopo di raccogliere, soprattutto a fini prognostici, tumori di gravità simile in sole 4 categorie. Ovviamente la variazione della classificazione di T a partire dalla 4° edizione ha portato ad una modifica anche del raggruppamento in stadi. La tabella 8 sintetizza tale classificazione in stadi.

Aspetti prognostici

L'identificazione dell'aspetto prognostico nella classificazione TNM appare carente. È noto infatti che, a differenza di quanto accade per i tumori squamosi delle mucose, i tumori delle ghiandole salivari risultano costituiti da una molteplicità di istotipi dalle caratteristiche prognostiche diverse per i comportamenti biologici estremamente differenti, pertanto la classificazione TNM basata solo su criteri dimensionali ed infiltrativi locali non permette, a differenza di quanto accade per i tumori squamosi degli altri distretti ORL, di estrapolare completamente l'elemento prognostico; per tali motivi l'AJCC raccomanda espressamente di inserire nel TNM i dati relativi al grado istologico, all'età del paziente, al sito d'origine (ad es. lobo superficiale o profondo della parotide) importanti per la stesura del futuro sistema. Potrebbe essere auspicabile poter inserire un suffisso per identificare almeno i tumori a bassa ed ad alta malignità.

L'intento prognostico della classificazione TNM si evince soprattutto nel raggruppamento in stadi che ha proprio lo scopo di riunire in "gruppi" a prognosi simile le diverse combinazioni della crescita locale, regionale o a distanza. In realtà i primi 2 stadi considerano solo la progressione di T, nel 3° stadio vengono raccolti tumori ad estensione locale e/o regionale linfonodale intermedia. La carente stratificazione nello stadio IV era già presente nel TNM del 1997 dove convergevano pazienti T4NoMo con pazienti chiaramente non trattabili chirurgicamente per l'estensione sul collo N3 o per le metastasi a distanza M1. Risultava chiaro che pazienti con estesi tumori su T ma ancora suscettibili di un trattamento chirurgico e/o radioterapico avessero, anche negli stadi avanzati, un'aspettativa di vita migliore rispetto ai casi con metastasi a distanza; tale difficoltà nella stratificazione della patologia in stadi fu recepita nel TNM del 2002 dove, con l'introduzione della classe IVa (tumori ancora suscettibili di trattamento chirurgico- resecabili), IVb (tumori non resecabili ma ancora trattabili con modalità non chirurgiche) e IVc (tumori candidati al solo trattamento palliativo) si riuscivano a stratificare in classi differenti pazienti con prognosi significativamente differente e tale criterio seppur con leggere differenze nella composizione dei gruppi comprendenti le classi T4a e T4b è ancora applicato.

La classificazione TNM deve inoltre guidare, ed uniformare, le scelte terapeutiche. Nella maggior parte di queste neoplasie, con esclusione di quelle inoperabili per estensione loco-regionale o a distanza e degli istotipi indifferenziati, il trattamento principale è rappresentato dalla chirurgia. Per neoplasie in classe T3 o N1 o maggiori e per le istologie ad alta malignità si impone un trattamento adiuvante. Pertanto la classificazione risponde sufficientemente ad esigenze terapeutiche

UICC/AJCC-5^a ED

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	4a
N1	3	3	3	4a
N2	4a	4a	4a	4a
N3	4b	4b	4b	4b

M1
4c

TANIS-7

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	4
N1	2	3	4	5
N2	3	4	5	6
N3	4	5	6	7

M1
7

TANIS-3

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	1	2
N1	1	1	2	3
N2	1	2	3	3
N3	2	3	3	3

M1
3

SNYDERMAN (TANIS-4)

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	3
N1	1	2	3	4
N2	2	3	4	4
N3	3	4	4	4

M1
4

HART

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	2
N1	1	1	2	3
N2	2	2	3	4
N3	3	3	4	4

M1
4

BERG

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	3
N1	1	2	3	4a
N2	2	3	3	4a
N3	3	3	4a	4a

M1
4b

KIRICUTA *

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	3
N1	2	2	2	3
N2	2	2	3	4a
N3	3	3	4a	4a

M1
4b

HALL

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	4
N1	2	3	4	4
N2a	2	3	4	4
N2bc	3	4	4	5
N3	3	4	4	5

M1
5

Tab 10: tavola sinottica della suddivisione in stadi adottando vari sistemi²⁵

* non prevista la classificazione in linfadenopatia sopraclavicolare

in quanto divide, soprattutto considerando gli stadi, tumori che possono essere trattati con una singola modalità terapeutica o con terapie combinate.

Come ogni classificazione di neoplasie, il sistema di stadiazione nasce da una revisione estensiva retrospettiva della letteratura mondiale, nel caso specifico dei tumori delle ghiandole salivari maggiori; dal punto di vista metodologico è intrinsecamente soggetta ad evolversi e per tale motivo è prevista, seppur il lavoro di aggiornamento sia costante, una nuova edizione della classificazione con cadenza almeno settennale. Per questi motivi è importante, al fine dell'analisi statistica dei risultati terapeutici, poter disporre di un sistema che consenta la confrontabilità dei risultati ottenuti da Istituzioni diverse, ma classificando in modo identico gli stessi gruppi di pazienti. Nella classificazione inoltre bisogna notare che oltre alla variabilità del grado istologico, dell'età del paziente e del sito d'ori-

gine bisogna tenere in conto, nelle future riproposizioni, dell'evoluzione di mezzi di cura soprattutto non chirurgici.¹⁴

Al fine di risolvere alcuni di questi problemi sono stati proposti, per tutte le sedi di origine del tumore, vari metodi di valutazione classificativa che consideri i diversi "pesi" delle classificazioni stesse e, tra questi, i più noti sono quello di Hall¹⁵ et al, Hart et al¹⁶, Berg¹⁷ e Kiricuta¹⁸ e di Jones¹⁹ con il sistema TANIS basati sempre sui parametri T e N e M del TNM-AJCC. Il sistema di Hall e Berg sono ricavati dall'analisi statistica delle serie di dati raccolti, il sistema di Kiricuta è una modifica empirica del sistema di Hart. Jones propose il sistema TANIS dall'acronimo Tumor And Node Integer Score. Il sistema TANIS somma il valore assoluto di T e N (dando concettualmente un peso equivalente ai due parametri) per creare un punteggio; ad esempio un T1N0 corrisponderà allo stadio TANIS 1, un T2N2 ad uno stadio TANIS 4. Vi sono delle varianti a 3 a 4 ed a 7 stadi, nella variante a 7 stadi (TANIS 7) le classi o gradi che si formano saranno 7 utilizzando le varie combinazioni del TNM, ciò consentiva una distribuzione dei pazienti più omogenea e lo stadio della malattia era meglio correlabile con la prognosi, anche se il sistema era stato creato inizialmente per i carcinomi dell'orofaringe e del cavo orale. I vantaggi di tale classificazione erano quelli di definire un numero ragionevole di gruppi e la possibilità di essere applicato in studi retrospettivi se era stato utilizzato originariamente il criterio TNM. Lo svantaggio principale era che il concetto di equivalenza tra T e N non è dimostrato. Per esempio un carcinoma T2N0 potrebbe non avere la stessa prognosi di un T1N1 in ogni sede e che la metastasi a distanza M1 pone tutti i pazienti al massimo grado²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴. (Tab. 10)²⁵

Conclusioni

La classificazione clinica con il sistema TNM deve forzatamente rappresentare, come spesso accade per tutti i sistemi classificativi delle malattie, un compromesso tra le necessità di sofisticazione delle classi che meglio risponderebbero a caratteristiche descrittive con quelle sintetiche che si rendono necessarie per la stratificazione, il raggruppamento prognostico e il suggerimento terapeutico. Come ogni sistema di compromesso non accontenta in pieno le specifiche necessità ma ha il merito di soddisfarle tutte in modo sufficiente. I tumori maligni delle ghiandole salivari maggiori sono inoltre poco frequenti, con scarse osservazioni annuali anche in grossi Centri, con dati spesso disomogenei per composizione e per l'impiego dei mezzi di cura e quindi difficilmente cumulabili e confrontabili. Per come è stato con-

cepito e sviluppato il sistema TNM è soggetto ad un'evoluzione continua e l'applicazione di tale classificazione è quindi l'imprescindibile passo per la formulazione di ogni piano terapeutico, prognostico in quanto sintetizza lo stato delle esperienze riportate ubiquitariamente nel mondo. Nel caso della patologia maligna delle ghiandole salivari maggiori forse è necessario semplificare alcuni aspetti ed arricchire il sistema con altri parametri. I suggerimenti possono essere così sintetizzati:

- ridurre la classificazione di N ai casi N0 e N1 rispettivamente per definire l'assenza o la presenza di metastasi regionali,
- separare la parotide dalla sottomandibolare e, forse, accumunare i tumori della ghiandola sottomandibolare con quelli del cavo orale alla stessa stregua delle salivari minori,
- inserire il parametro istologico anche solo in classi a basso o ad alto rischio.
- Considerare dei criteri temporali differenti per identificare recidive o Il tumore (il TNM prevede un intervallo libero da malattia di 2 anni) tale tempo pare in base alla biologia di questo eterogeneo gruppo di tumori troppo limitato in quanto le recidive sono possibili in un più ampio lasso di tempo.

Soltanto attraverso la continua analisi dei risultati ottenuti e la costante applicazione dei sistemi classificativi con il loro reciproco confronto si potranno trarre conclusioni utili ad indirizzare alla stesura di ulteriori evoluzioni classificative. In quest'ottica il sistema TNM dell'UICC appare ancora oggi, dal punto di vista metodologico, il più valido nel percorso adottato, e le diverse edizioni ne sono la prova, per la ricerca dell'ottimizzazione classificativa.

Bibliografia

1. Denoix PF: Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944. 5:52.
2. UICC Committee on clinical Stage Classification and Applied Statistic. Paris, 1958.
3. Stauch GW Radiotherapy of salivary gland neoplasms. Strahlentherapie. 1972, sep 144.
4. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland. A clinicopathologic study of 288 primary cases. : Am J Surg. 1975 Oct;130(4):452-9
5. Schwab W, Schmeisser KJ, Steinhoff HJ, Mang WLInstructions for the documentation of neoplasms in the area of the head and neck following the TNM system. Contribution to the validation of the TNM system HNO. 1985 Aug;33(8):337-48.
6. Calearo C [How should we classify the salivary tumors?]Acta Otorhinolaryngol Ital. 1985 Jul-Aug;5(4):387-91
7. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1977.
8. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1983.
9. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1988.
10. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. 5th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1997.
11. UICC TNM International Union Against Cancer TNM classification of malignant tumors ed LH Sobin and Ch Witterking Sixt ed 2002 Wiley-Liss
12. Lydiatt WM, Schantz SP. Biological staging of head and neck cancer and its role in developing effective treatment strategies. Cancer Metas Rev 1996; 15:11-25
13. Caliceti U. et al. Risultati dello studio retrospettivo multicentrico: analisi dei fattori prognostici. In: Atti del v° Workshop GLOCC. Como, 1998.
14. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. Cancer 2004;100:1-5.
15. Hall SF, Groome PA, Rothwell D, Dixon PF. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous celi carcinoma of head & neck. Head Neck 1999;21:30-38.
16. Hart AAM, Mak-Kregar S, Hilgers FJM. The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a nation wide study of oropharyngeal carcinoma in the Netherlands. Cancer 1996;77:587-590.
17. Berg H. Die prognostische relevanz des TNM-systems fur oropharynxkarzinome. Tumor Diagn Ther 1992;13:171-177.
18. Kiricuta IC. The Importance of correct stage grouping in oncology: results of a nationwide study of oropharyngeal carcinoma in the Netherlands [letter]. Cancer 1996;77: 587-589.
19. Jones GW, Browman G, Goodyear M, Marcellus D, Hodson DI. Comparison of the additions of T and N Integer Scores with TNM stage groups in head and neck cancer. Head Neck 1993;15:497-503.

20. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, Calearo C. A comparison between TNM and TANIS stage grouping for predicting prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:832-836.
21. Carinci F, Farina A, Pelucchi S, et al. Stage grouping reliability: TNM '97 versus TANIS in laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:499-501.
22. Carinci F, Farina A, Longhini L, Urso RG, Pelucchi S, Calearo C. Is the new TNM (1997) the best system for predicting prognosis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28: 203-205.
23. Carinci F, Farina A, Brunelli G, Pastore A, Calearo C. Stage grouping of oropharyngeal cancer: evaluation of three systems by survival analysis. *J Craniofac Surg* 1999;10:73-78.
24. Snyderman CH, Wagner RL. Superiority of the T and N Integer Score (TANIS) staging system for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:691-694.
25. Patel S G., Shah JP., TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity *CA Cancer J Clin* 2005;55:242-258

LIMITS OF TNM SYSTEM IN SALIVARY GLANDS

G. Spriano, G. Cristalli, A. Grammatica

The medicine of “Evidence” and the possibility of a continuous comparison of different clinical experience provides, inherently, the pattern classification of tumors shared and applied ubiquitously by various scientific organizations.

The UICC (International Union Against Cancer) in 1950 has begun urging the creation of a clinical classification in order to define the group of cancer cases.

The development of the TNM system is attributed to Pierre Denoix¹. In 1954 he established a Committee for the UICC classification of cancer and in 1958 was made the first classification proposal². The first edition of TNM was published in 1968. The first edition, like the second and third respectively in 1974 and 1978 did not include the classification of major salivary glands.

For this reason they were born outside the official UICC, classificative proposals based on the experiences of individual institutions such as Stauch³, 1972 (Table 1) which considered the dimensional criterion, under and over 2 cm and infiltration of surrounding tissues; in 1975 Spiro⁴ proposed a classification system that considers the cut-off of 3 and 6 cm, the criterion of mobility and introducing the deficit of the face (Table 2).

T1	Isolated lesion with maximum diameter of 2 cm
T2	Isolated lesion diameter greater than 2 cm and parenchymal infiltration and stromal involvement of the facial nerve
T3	Involvement of adjacent soft tissue or skin
T4	With involvement of surrounding organs and structures

Tab. 1: Stauch e coll. Classification (1972)

T1	0-3 cm solitary and mobile
T2	3,1-6 cm solitary, mobile or low mobility or skin fixation
T3	Greater than 6 cm or plurinodular or with ulcerazione o fixation or deficit of the VII nc

Tab. 2: Spiro Classificazione (1975)

T1	Up to 2 cm and mobile on the superficial and deep
T2	2-3 cm on deep and superficial planes
T3	3-4 cm and fixed to the skin or on depth or with involvement of the VII nc
T4	Greater than 4 cm or with extension to surrounding regions or mandibular bone

Tab. 3: Schwab, DSK Classificatio (1984)

Schwab⁵ in 1984 (Table 3) presents a classification that considered the size, motility and infiltration. Even in Italy Calero et al. in 1985⁶ propose a classification based on the mobility of the tumor and its infiltration (Table 4).

The AJCC (American Joint Committee on Cancer), founded in 1959, whose classification system has been incorporated since 1987 in the UICC, since 1977⁷ proposed the classification for tumors of the salivary glands⁶ based on retrospective review of 900 cases observed and treated in various American institutions. The tab. 5 summarizes the different classes. This was followed by a 2 nd and 3 rd edition, respectively, in 83⁸ and 88⁹ in which you have not changed the classification of T N, but only that which has been aligned to the classification of metastases cervical lymph node of the other districts.

The first classification of salivary gland tumors UICC was introduced in the 4 th edition of the TNM in 1987. This was followed in 1997, the 5 th edition, in 2002 the 6 th and 7 th in 2010 and last year (Table 6).

General criteria of the TNM classification

The purpose of the TNM classification is to describe tumors, to stratify them for similar groups, identify the prognostic value, treatment and allowed the direct analysis of therapeutic results.¹²

Considering, for convenience, only the last three editions classificative

T1	Limited to the gland, mobile and smaller than its volume
T2	Limited to the gland and of equal size or larger with the motility preserved
T3	Fixed, without signs of infiltration of adjacent structures
T4	With involvement of adjacent structures and / or paralysis of the VII nc

Tab. 4: Calero Classification (1985)

T1	0-2 cm mobile sui piani superficiali e profondi
T2	2-4 cm, solitary, mobile or fixed in the skin or ipomobile
T3	4-6 cm or multiple nodules, ulceration, skin fixation, VI cn paralysis
T4	Greater than 6 cm and / or with involvement of the jaw or of the adjacent bones

Tab. 5: AJCC Classification (1977)

UICC, with regard to the descriptive criteria, we have moved from a classification based solely on cm with the suffix “a” or “b” for infiltration (4° and), at 5° where the manifestation is specified in Class T3 and T4, at 6 and 7 in which the measures of the primary tumor have been standardized into three groups (tumors smaller than 2 cm, 2 to 4 cm and over 4 cm) as for other districts and ENT was better manifestation of the criterion specified by the ‘introduction of subclasses “a” and “b” class T4 according to the interest or not of vital structures and / or to resectability

T1	0-2 cm	0-2 cm no extraparenchymal extension	0-2 cm no extraparenchymal extension	0-2 cm no extraparenchymal extension
T2	2-4 cm	2-4 cm no extraparenchymal extension	2-4 cm no extraparenchymal extension	2-4 cm no extraparenchymal extension
T3	4-6 cm	4-6 cm and / or extraparenchymal extension	> 4 cm and / or extraparenchymal extension	> 4 cm and / or extraparenchymal extension
T4	> 6 cm	base of skull/VII ° cn invasion, and/or > 6 cm.	a) skin, mandible and EAC and VIIth cn invasion b) skull base, pterygoid plates and carotid artery invasion	a) invasion of the larynx, muscles deep / extrinsic tongue muscles, medial pterygoid, hard palate, mandible b) invasion of the lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral wall of the nasopharynx, skull base, carotid artery

Tab. 6: TNM – UICC Classification (last four editions) 1987 IV edition 1997 V edition 2002 VI edition 2010 VII edition

*For extraparenchymal extension means the extension of macroscopic soft tissue or nerves except those that are T4, infiltration is not microscopic extraparenchymal invasion.

	IV ed 1987	V ed 1997 (unificata con AJCC)	VI ed 2002 (unificata con AJCC)	VII ed 2010
Stage I	T1a N0M0 T2aN0M0	T1N0M0 T2N0M0	T1N0M0	T1N0M0
Stage II	T1bN0M0 T2bN0M0 T3aN0M0	T3N0M0	T2N0M0	T2N0M0
Stage III	T3bN0M0 T4aN0M0 Any T; N1; M0 Except T4b	T1N1M0 T2N1M0	T3N0M0 T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0	T3N0M0 T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0
Stage IV	T4b; any N; M0 any T; N2,N3; M0 anyT; anyN; M1	T4N0M0 T3N1M0 T4N1M0 any T; N2; M0 any T; N3; M0 any T; any; NM1	-	-
Stage IV a	-	-	T4a; N0; M0 T4a; N1; M0 T1; N2; M0 T2; N2; M0 T3N2M0 T4aN2M0	T4a,T4b N0,N1 Mo T1,T2,T3,T4a N2 Mo
Stage IV b	-	-	T4bogniNM0 ogniT3M0	T4b; anyN; M0 anyT; N3Mo
Stage IV c	-	-	any T any NM1	anyT,anyN; M1

Tab. 8: in the group stages last four editions of the TNM-UICC

(resectable tumors T4a, T4b unresectable tumors) with a value not only descriptive but also prognostic and therapeutic subclasses differently than “a” and “b” used in the III and IV edition.

The rationale for this decision is that salivary gland tumors larger than 4 cm in diameter almost always have an extension beyond the capsule gland with invasion of surrounding tissues.¹²

The tumors of the parotid represent the majority of salivary gland tumors are less present in the submaxillary, and still less, those of sublingual tumors included in the anterior floor of mouth. Pooling of the major salivary glands in a single group and the lower statistical weight of malignancies of the sublingual and submaxillary, the parotid malignancy grading heavily conditioned: it was clear that the T4a and “b” of the submaxillary and sublingual gland has nothing to do with the infiltration of the ear canal, or facial nerve or the carotid artery.

From the standpoint of Descriptive the latest edition, however, whereas all classification systems must combine the need of description and summary, is a reasonable compromise in identifying the size, and the difference in the invasion extragland tissue.

N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but no more than 6 cm in greatest dimension, or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, or in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but no more than 6 cm in greatest dimension
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node, more than 6 cm in greatest dimension

Tab. 9: Distribution of classes of N in tumors of the parotid (UICC and-VI) (note-the lymph nodes are considered ipsilateral to the midline)

With regard to the stratification, the distribution of the cases observed in the different classes of T, it is desirable that each classification system divide into groups, numerically similar, the different series in order to ensure that there are many cases in a class and a few other . Specifically, the major salivary glands although the frequency of cases enrolled in different classes of T is not homogeneous as they are more numerous cases in classes T1 and T2 is reasonable to keep all other classes to meet different criteria, descriptive, prognostic and therapeutic . Stratification by N instead appears obviously biased to the higher frequency of N0, but also not justified in its differentiation of class N +. Indeed Caliceti et al¹³ in a review of 403 cases of malignant tumors has been a single case N3, 2N2c, 3N2a (Table 9). This might suggest, like what happened with tumors of the thyroid, and skin to consider only the N0 and N1 class as, in addition to the exception on the numerical distribution, although the prognosis and treatment are similar. At best it can be assumed a subdivision of the N1 in “a” or “b” depending on whether they are near or distant metastases from salivary gland.

Suffix in TNM classification

The TNM classification can have various degrees of certainty (c-factor) that is carried out according to the clinical examination (cTNM) imaging study (CT, MRI, PET, ultrasound RX) (c2TNM), examination histology (pTNM) or autopsy (aTNM). In the TNM classification, when applied in case of recurrence after treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy

or other) must be applied to the suffix “r”—“restage” Other suffixes are “m”—multiple locations, which indicates more of a tumor in same site, “y” when the classification was formulated during or after multimodality treatment. Other descriptors are “L” (lymphatic invasion Vessel): L0 no lymphatic invasion, L1 presence of lymphatic invasion and venous invasion 2V “: Vx is not possible to assess the venous invasion, absence of venous invasion V0, V1 venous invasion microscopic, macroscopic venous invasion V2. The residual tumor is identified by the suffix “R”: R0 absence of residual tumor, R1 microscopic residual tumor, R2 residual tumor macroscopico. From the histological point of view is added to the degree “G” which is an expression of the differentiation of the tumor this parameter varies from G1 to G4 in the tumors of the salivary gland. In tumors of the salivary glands the histologic grade applies only to certain histologies such as mucoepidermoid carcinoma, adenocarcinoma. In most cases, the histological grade is defined by the same histological type, for example carcinoma of the salivary ducts is high-grade adenocarcinoma and basal cell is of low grade.

The site of origin of the tumor is described by a code given by the International Classification of Disease for Oncology, Third edition, with code C07.9 indicates the parotid gland, the submandibular gland C08.8, C08.1 the sublingual gland, unspecified major salivary gland C08.9., since there are no anatomical subsites. In the last edition of the site indicated for the parotid gland remains the C07.9, 08.0 C for the submaxillary, sublingual for the latest edition C 08.01 disappears C08.09 site that it created confusion because it did not refer to a specific site but rather the origin of the tumor, but has been better understood by referring to the TNM site of origin for tumors of the minor salivary glands resulting in a stratification into homogeneous prognostic groups.

The abbreviation “T” indicates the extent of primary tumor, the “N” the absence, presence and degree of regional lymph node spread and “M” in the absence or presence of distant metastases. With regard to the classification of “T” the latest edition considers the dimensions in cm (<2, from 2 to 4 and > 4), the extension extraparenchymal (absent or present) and the invasion of adjacent structures (more or less deep and viable).

Evolution of the NWT and critical points

Table 6 summarizes the last 4 editions of classificative ‘UICC. From the practical point of view the dimensional criterion has been maintained, but by 6 th edition the maximum size has been set to 4 cm, with regard to the local extension in the last 2 editions this has been correlated only to

tumors > 4 cm and from VI and was given the degree T4 according to the different extent of invasion.

The data most relevant in this regard is that in the sixth edition of 2002 for T4a it meant a tumor with infiltration of the skin, mandible, ear canal or the 7th NC and the last edition in order to further stratify this class are included in Class T4a salivary tumors with invasion of the larynx, the muscles deep / extrinsic tongue, medial pterygoid muscles, the hard palate, mandible.

With the latest TNM classification is resolved in part the fault of the previous classifications in which the statistical weight of data in the literature was very strongly in favor of parotid gland tumors, however the current TNM classification includes locations reached by the submaxillary gland tumors and sublingual gland. The last classification criterion disappears even infiltration of the facial nerve as the meta-analysis of the literature shows that this figure, although index of aggressiveness of the tumor, it really is so closely related to prognosis as well as the external auditory canal.

The T4 b last classification is changed, in essence, less obvious but more specific locations involved. In fact, Sixth Edition T4b were included in the invasion of the cranial base, the pterygoid plates, while the carotid is specified in the latest edition of the invasion and lateral pterygoid muscles of the lateral wall of the nasopharynx (criteria of inoperability). With regard to the criticality is to be noted that the inclusion of the extra-ocular muscles of the tongue (which in a squamous cell carcinoma of the tongue would lead to a classification T4b) in tumors of the salivary glands lead to a classification T4a and the involvement of the masticator space (T4b for carcinomas of the oropharynx is not exactly covered). In summary as regards the latter two criteria although the latter motivating compilation of TNM with the findings reported in the literature is hardly acceptable from a descriptive point of view in a different way staging neoplasms extended to the same areas.

Classification of lymph node metastases

Considering the classification of N in the major salivary gland tumors should be noted that the first edition of 1977 dell'AJCC presented a classification of lymph node metastases completely different from the current UICC. In fact there was a division into N2a single ipsilateral lymph node between 3 and 6 cm and N2b multiple ipsilateral lymph nodes less than 6 cm (as in the current classification), N3 divided into ipsilateral N3a metastases less than 6 cm N3B bilateral metastases, but each side was

Nx	Regional lymph nodes can not be evaluated
N0	no tuition charged to locoregional lymph node metastases
N2a	metastases to a lymph node locoregional of less than 3 cm but not more than 6 cm
N2b	multiple unilateral less than 6 cm
N2c	Bilateral less than 6 cm N3 lymph node metastases of more than 6 cm

Tab. 7

staged separately and N3c contralateral metastases. This classification was rather complex and in the second edition (always of AJCC) was greatly simplified with N0 and N1 cervical metastases without the presence of cervical metastases. With the third edition, given the prognostic relevance of the interest node, has adopted a classification, unified with the UICC UICC same and therefore the first, kept up to date (sixth edition), which apart from the thyroid and nasopharynx, the same classification is used for other cancers of the upper airway (table 7).

Regarding the category M has always, and for all locations cervico-cephalic, the classification is the same as providing M0 and M1, respectively, for cases with or without systemic metastases. The TNM classification also provides a grouping in stages in order to collect, especially in prognostic purposes, tumors of gravity similar in 4 categories. Obviously, the change in the classification of T starting from the 4 th edition has also led to a change of the stage grouping. Table 8 summarizes the stage classification.

Prognostic aspects

The identification of prognostic significance in the appearance TNM classification is lacking. It is well known that, unlike what happens for squamous cell tumors of the mucous membranes, the tumors of the salivary glands are constituted by a multiplicity of different histotypes by the prognostic features for very different biological behavior, therefore the TNM classification is based solely on size criteria local infiltrative and does not, unlike what happens for squamous cell cancers of the ORL other districts, to extrapolate the full prognostic factor, for these reasons the AJCC TNM specifically recommends to include in the data related to histological grade, age the patient, the site of origin (eg. superficial or

deep lobe of parotid) important for the preparation of the future system. It may be desirable to add a suffix to identify tumors at least at low and high malignancy.

The intent of prognostic TNM classification can be seen especially in the stage grouping that has the aim to gather in "groups" similar prognosis in the different combinations of local growth, regional or distant. In fact the first 2 stages are considered as the progression of T, in the 3rd stage tumors are collected to the local extension and / or regional lymph node intermediate. The lack of stratification in stage IV was already in the NWT in 1997 where converged T4NoMo patients with surgically treated patients clearly not for the extension on the N3 neck or distant metastases M1. It was pretty clear that patients with large tumors on T but still amenable to surgical treatment and / or radiotherapy had, even in advanced stages, better life expectancy compared with cases with distant metastases; this difficulty in the stratification of the disease in stages was incorporated in the TNM 2002 where, with the introduction of class IVa (tumors still amenable to surgical-resectable), IVb (but still non-resectable tumors treated in a non-surgical) and IVc (tumors candidates for palliative treatment only) you could to stratify patients into different classes with significantly different prognoses and that policy albeit with slight differences in the composition of groups including classes T4a and T4b is still applied.

The TNM classification should also guide and uniform, the therapeutic choices. In most of these tumors, with the exception of those inoperable for loco-regional or remote extension and undifferentiated histological types, the main treatment is represented by the surgery. For tumors in class N1 or T3 or greater and for highly malignant histologies will require adjuvant treatment. Therefore, the classification respond sufficiently to therapeutic needs in that divides, especially considering the stages, tumors that can be treated with a single treatment modality or combination therapies.

Like any classification of the tumor staging system was created by an extensive retrospective review of world literature, in the case of major salivary gland tumors, from a methodological point of view is inherently subject to evolve and for that reason it is expected, although the work of update is constant, a new edition of the classification at least every seven years. For these reasons it is important, in order of the statistical analysis of the therapeutic results, to have a system which allows the comparability of the results obtained from different institutions, but in an identical manner by classifying the same groups of patients. The classification should also be noted that in addition to the variability of the histological grade, patient age and site of origin must be taken into account in future

UICC/AJCC-5th ED

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	4a
N1	3	3	3	4a
N2	4a	4a	4a	4a
N3	4b	4b	4b	4b

M1
4c

TANIS-7

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	4
N1	2	3	4	5
N2	3	4	5	6
N3	4	5	6	7

M1
7

TANIS-3

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	1	2
N1	1	1	2	3
N2	1	2	3	3
N3	2	3	3	3

M1
3

SNYDERMAN (TANIS-4)

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	3
N1	1	2	3	4
N2	2	3	4	4
N3	3	4	4	4

M1
4

HART

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	2
N1	1	1	2	3
N2	2	2	3	4
N3	3	3	4	4

M1
4

BERG

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	3
N1	1	2	3	4a
N2	2	3	3	4a
N3	3	3	4a	4a

M1
4b

KIRICUTA *

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	3
N1	2	2	2	3
N2	2	2	3	4a
N3	3	3	4a	4a

M1
4b

HALL

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	4
N1	2	3	4	4
N2a	2	3	4	4
N2bc	3	4	4	5
N3	3	4	4	5

M1
5

Tab. 10: synopsis of the subdivision in stages adopting various systems (25) * Not provided classification supraclavicular lymphadenopathy

reworkings, evolution means we do not particularly care surgery.¹⁴ In order to solve some of these problems have been proposed, for all places of origin of the tumor, various methods of assessment that considers classificativa different “weights” of the classifications themselves, and among these, most notably that of Hall¹⁵ et al, Hart et al¹⁶, Berg¹⁷ and Kiricuta¹⁸ and Jones¹⁹ with the system TANIS always based on the parameters T and N and M of TNM-AJCC. The system of Hall and Berg are obtained from the statistical analysis of the series of data collected, the system of Kiricuta is a modification of the empirical system of Hart. Jones suggested the system TANIS acronym And Tumor Node Integer Score. The system TANIS sum the absolute value of T and N (giving a conceptually equivalent weight to the two parameters) to create a score, for example a T1N0 TANIS will correspond to the stage 1, a one-stage T2N2 TANIS 4. There are some variations to 3 to 4 and 7 stages, in the

variant to 7 stages (TANIS 7) the classes or degrees that are formed will be 7 using various combinations of TNM, this allowed a more homogeneous distribution of patients and the stage of disease was correlated with better prognosis, although the system was originally established for carcinomas of the oropharynx and oral cavity. The advantages of such a classification were to define a reasonable number of groups and can be applied in retrospective studies if they had been originally used the TNM criteria. The main disadvantage was that the concept of equivalence between T and N is not shown. For example, a T2N0 carcinoma may not have the same prognosis of T1N1 in each location and that the distant metastasis M1 puts all patients at the highest level^[20-21-22-23-24]. (Table 10)⁽²⁵⁾

Conclusions

The clinical classification with the TNM system must be forced, as often happens for all disease classification systems, a compromise between the needs of sophistication of the classes that best respond to descriptive characteristics by synthetic ones that are necessary for stratification, clustering prognostic and therapeutic suggestions. Like any system of compromise does not satisfy fully the specific needs, but has the merit to meet them all sufficiently. Malignant tumors of major salivary glands are also infrequent, with few annual observations even in large centers, with data often heterogeneous in composition and the use of the means of care and thus not easily combined and compared. As it was conceived and developed the TNM system is subject to continuous development and application of this classification is therefore essential step in formulating any treatment plan, prognosis as summarizing the status of the experiences ubiquitously reported in the world. In the case of malignant disease of the major salivary glands may be necessary to simplify some aspects and enrich the system with other parameters. The suggestions can be summarized as follows: reduce the classification of N to the cases N0 EN1 respectively to define the absence or presence of regional metastases, separate from the parotid and submandibular perhaps accumulate tumors of the sublingual gland with those of the mouth the same way as the minor salivary, insert the parameter histological even in classes with low or high risk. Consider the different temporal criteria for identifying tumor recurrence or II (TNM provides a disease-free interval of 2 years) this time it seems based on the biology of this heterogeneous group of tumors too limited because recurrence is possible in a larger amount of time.

Only through continuous analysis of the results obtained and the consi-

stent application of classification systems with their mutual comparison of findings may be useful to guide the drafting of subsequent developments classificative. In this context, the UICC TNM system still appears, from the methodological point of view, the most valuable in the path taken, and the various editions are proof, for the search of the optimization of classification.

References

1. Denoix PF: Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944. 5:52.
2. UICC Committee on clinical Stage Classification and Applied Statistic. Paris, 1958.
3. Stauch GW Radiotherapy of salivary gland neoplasms. Strahlentherapie. 1972, sep 144.
4. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland. A clinicopathologic study of 288 primary cases. : Am J Surg. 1975 Oct;130(4):452-9
5. Schwab W, Schmeisser KJ, Steinhoff HJ, Mang WLInstructions for the documentation of neoplasms in the area of the head and neck following the TNM system. Contribution to the validation of the TNM system HNO. 1985 Aug;33(8):337-48.
6. Calearo C [How should we classify the salivary tumors?]Acta Otorhinolaryngol Ital. 1985 Jul-Aug;5(4):387-91
7. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1977.
8. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1983.
9. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1988.
10. American Joint Committee on Cancer Staging. Manual for staging of cancer. 5th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1997.
11. UICC TNM International Union Against Cancer TNM classification of malignant tumors ed LH Sobin and Ch Witterking Sixt ed 2002 Wiley-Liss
12. Lydiatt WM, Schantz SP. Biological staging of head and neck cancer and its role in developing effective treatment strategies. Cancer Metas Rev 1996; 15:11-25
13. Caliceti U. et al. Risultati dello studio retrospettivo multicentrico: analisi dei fattori prognostici. In: Atti del v° Workshop GLOCC. Como, 1998.
14. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. Cancer 2004;100:1-5.
15. Hall SF, Groome PA, Rothwell D, Dixon PF. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous celi carcinoma of head & neck. Head Neck 1999;21:30-38.
16. Hart AAM, Mak-Kregar S, Hilgers FJM. The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a nation wide study of oropharyngeal carcinoma in the Netherlands. Cancer 1996;77:587-590.
17. Berg H. Die prognostische relevanz des TNM-systems fur oropharynxkarzinome. Tumor Diagn Ther 1992;13:171-177.
18. Kiricuta IC. The Importance of correct stage grouping in oncology: results of a nationwide study of oropharyngeal carcinoma in the Netherlands [letter]. Cancer 1996;77: 587-589.
19. Jones GW, Browman G, Goodyear M, Marcellus D, Hodson DI. Comparison of the additions of T and N Integer Scores with TNM stage groups in head and neck cancer. Head Neck 1993;15:497-503.

20. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, Calearo C. A comparison between TNM and TANIS stage grouping for predicting prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:832-836.
21. Carinci F, Farina A, Pelucchi S, et al. Stage grouping reliability: TNM '97 versus TANIS in laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:499-501.
22. Carinci F, Farina A, Longhini L, Urso RG, Pelucchi S, Calearo C. Is the new TNM (19th) the best system for predicting prognosis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28: 203-205.
23. Carinci F, Farina A, Brunelli G, Pastore A, Calearo C. Stage grouping of oropharyngeal cancer: evaluation of three systems by survival analysis. *J Craniofac Surg* 1999;10:73-78.
24. Snyderman CH, Wagner RL. Superiority of the T and N Integer Score (TANIS) staging system for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:691-694.
25. Patel S G., Shah JP., TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity *CA Cancer J Clin* 2005;55:242-258

**IL TNM NEL DISTRETTO CERVICOCEFALICO:
PROBLEMATICHE SULL'N**

G. Succo, E. Crosetti

Il sistema di classificazione TNM (*Tumor-Node-Metastasis*), universalmente impiegato per la stadiazione delle neoplasie maligne, fu proposto e pubblicato nella sua prima versione nel 1968 dalla UICC (Union International Contre le Cancer), con l'obiettivo di essere un utile strumento per il Clinico nella scelta dell'opzione terapeutica più idonea, nella determinazione della prognosi, nella valutazione dei risultati e nella possibilità di confronto degli stessi.

Nel 1959 la AJCC (American Joint Committee on Cancer) sviluppò un sistema di stadiazione oncologica analogo. Solo nel 1987 UICC e AJCC proposero congiuntamente una versione TNM comune (IV edizione), revisionata nel 2002 (VI edizione) e per ultimo nel 2009 (VII edizione).

Il sistema TNM è esclusivamente un sistema di staging anatomico, basato sui criteri di estensione del tumore primitivo, presenza di metastasi linfonodali loco-regionali e a distanza.

Si tratta di un sistema duale: include una classificazione clinica, pre-trattamento, definita TNM o cTNM, ed una patologica, istologica, post-chirurgica, definita pTNM. In generale il cTNM indirizza sulla scelta del trattamento, mentre il pTNM consente di valutare la prognosi del paziente e la necessità di eventuali trattamenti adiuvanti post-operatori. Il confronto fra cTNM e pTNM consente, inoltre, di definire l'accuratezza diagnostica delle metodiche cliniche e di imaging attualmente a disposizione per determinare il cTNM.

Il sistema di staging N nelle neoplasie cervico-cefaliche della VII Edizione TNM è indicato nelle tabelle I, II, III.

Nell'attuale e più recente VII edizione sono state introdotte alcune informazioni supplementari.

Il C-factor, *fattore di certezza*, riflette la validità e l'accuratezza delle metodiche diagnostiche impiegate per la definizione dello staging della malattia. Il suo impiego è tuttavia opzionale.

Le definizioni del C-factor sono le seguenti:

- C₁: evidenza ottenuta con metodiche diagnostiche standard (ispezione, palpazione, radiologia standard, endoscopia)
- C₂: evidenza ottenuta con metodiche diagnostiche specialistiche (TC, MRI, ultrasonografia, linfografia, agiografia, scintigrafia, FNAB/FNAC)

Nx	Linfonodi regionali non individuati	
N0	Assenza di metastasi linfonodali	
N1	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, dimensioni maggiori ≤ 3 cm	
N2	N2a	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, dimensioni > 3 cm ma < 6 cm
	N2b	Metastasi in multipli linfonodi ipsilaterali, nessuno di dimensioni > 6 cm
	N2c	Metastasi bilaterali o controlaterali, nessuna > 6 cm
N3	Metastasi in un linfonodo di dimensioni > 6 cm	

Tab. I: Staging di N di tutte le neoplasie maligne cervico-cefaliche (eccetto rinofaringe e ghiandola tiroide)

Nx	Linfonodi regionali non individuati	
N0	Assenza di metastasi linfonodali	
N1	Metastasi linfonodali monolaterali, nei linfonodi cervicali, e/o metastasi unilaterali o bilaterali nei linfonodi retrofaringei, di dimensioni non > 6 cm e al di sopra delle logge sovraclaveari	
N2	Metastasi linfonodali bilaterali nei linfonodi cervicali, di dimensioni non > 6 cm e al di sopra delle logge sovraclaveari	
N3	N3a	Metastasi linfonodali di dimensioni > 6 cm
	N3b	Metastasi linfonodali estese alle logge sovraclaveari

Tab II: Staging di N di tutte le neoplasie maligne del rinofaringe

Nx	Linfonodi regionali non individuati	
N0	Assenza di metastasi linfonodali regionali	
N1	Metastasi nei linfonodi regionali	
N2	N1a	Metastasi al VI livello (pretracheale, paratracheale, prelaringeo/delfico)
	N1b	Metastasi in linfonodi laterocervicali (I-II-III-IV o V livello) o retrofaringei o mediastinici superiori (VII livello) monolaterali o bilaterali o contro laterali

Tab III: Staging di N di tutte le neoplasie maligne della ghiandola tiroide (N→ linfonodi regionali= cervicali e medistinici)

- C₃: evidenza ottenuta con metodiche chirurgiche di open-biopsy
- C₄: evidenza ottenuta con l'esame istopatologico del pezzo operatorio
- C₅: evidenza ottenuta con l'autopsia

Altro nuovo parametro introdotto è la valutazione delle cosiddette “*cellule tumorali isolate*” (ITC), singole cellule tumorali o piccoli cluster neoplastici non più grandi di 0.2 mm, identificati con metodiche immunoistochimiche, molecolari o non morfologiche (citofluorometria, analisi del DNA). Le ITC tipicamente non mostrano attività metastatica (es. attività proliferativa o reazione stromale) e non presentano caratteri di angio / linfoaggressività.

Le definizioni delle ITC sono le seguenti:

- pN0: assenza di metastasi linfonodali istologicamente definite; non eseguita ricerca di ITC
- pN0(i-): assenza di metastasi linfonodali istologicamente definite, riscontro morfologico di ITC negativo
- pN0(i+): assenza di metastasi linfonodali istologicamente definite, riscontro morfologico di ITC positivo
- pN0(mol-): assenza di metastasi linfonodali istologicamente definite, riscontro non-morfologico di ITC negativo
- pN0(mol+): assenza di metastasi linfonodali istologicamente definite, riscontro non-morfologico di ITC positivo

È indubbio che, nelle neoplasie maligne cervico-cefaliche, l'interessamento metastatico dei linfonodi loco-regionali rappresenta un fattore prognostico estremamente importante sia per la scelta dell'opzione terapeutica più idonea che per la prognosi. Pertanto un accurato staging clinico dell'N è fondamentale. La valutazione dello stadio di N può essere eseguita con un'attenta valutazione clinica (ispezione, palpazione delle logge laterocervicali, valutazione mobilità / fissità delle adenopatie), seguito da indagini di imaging (ecografia, TC, RM, PET-CT), la cui accuratezza è legata alle caratteristiche tecnologiche delle apparecchiature impiegate, ma anche all'expertise del Radiologo e del Clinico che le visionano.

È ovvio che l'utilizzo di indagini radiologiche caratterizzate da elevata accuratezza diagnostica ha consentito un up-staging dei pazienti, con conseguente outcome “improved” per quelli appartenenti ad uno stadio. Ciò ha determinato il cosiddetto fenomeno dello “*stage migration*”, ovvero una progressiva redistribuzione dei pazienti per ciascun stadio clinico, con un apparente miglioramento dell'outcome a fronte di nessun cambiamento nell'efficacia dei trattamenti.

Nonostante le informazioni introdotte nell'ultima edizione del TNM abbiano indubbiamente apportato dei miglioramenti nello staging delle neoplasie maligne del distretto cervico-cefalico, rimangono ancora alcuni parametri che purtroppo non vengono considerati, soprattutto nella valutazione dello stadio di N. L'importanza di criteri non morfologici, ormai oggi ampiamente riconosciuta, è ancora maggiore se si tiene conto del ruolo crescente dei protocolli radio-chemioterapici nel trattamento delle neoplasie maligne head and neck. Mentre, infatti, nella chirurgia, i fattori anatomici sono fondamentali per la valutazione della potenziale resecabilità di un tumore, nei trattamenti non- chirurgici, radio-chemioterapici, i fattori biologici rivestono un ruolo assai importante per la scelta del protocollo terapeutico più idoneo e per l'outcome.

A nostro parere gli attuali limiti della classificazione TNM per la valutazione dello stadio di N sono i seguenti:

- *mobilità dell'adenopatia*: il solo criterio dimensionale non è sufficiente a determinare la potenziale resecabilità di un'adenopatia. Una neoplasia N1 ed una N3 appartengono a stadi differenti ma non necessariamente N3 significa "non resecabilità" della malattia linfonodale. È, d'altra parte, ovvio che il solo criterio clinico di mobilità / fissità di un'adenopatia è influenzato dall'expertise del Chirurgo. Un buon compromesso potrebbe essere dato dall'introduzione nella stadiazione dell'N del criterio fissità, valutato in base a parametri clinici (alla palpazione l'adenopatia appare fissa rispetto ai piani superficiali e profondi; tentando di mobilizzarla si produce un movimento del capo e collo del paziente e non dell'adenopatia stessa → criterio di non resecabilità) e radiologici (angioTC / angioRMN → l'adenopatia avvolge in modo circonferenziale l'arteria carotide comune od interna per una percentuale pari al 75% → criterio di non resecabilità)
- *superamento capsulare (ECS → extracapsular spread)*: la valutazione del superamento capsulare può essere macroscopica, in corso di intervento chirurgico o al momento della dissezione del pezzo operatorio da parte dell'Anatomopatologo, oppure microscopica. È ovvio che un'evidenza macroscopica di superamento capsulare è associata ad un rischio più elevato di recidiva locale di malattia rispetto al solo riscontro istologico. Questa sottile ma importante differenza non è presente nell'ultima edizione TNM, dove si può semplicemente indicare se l'ECS è positivo o negativo
- *identificazione del livello linfonodale*: nell'attuale sistema TNM il pN è meramente definito sul numero, dimensione e lato della metastasi

linfonodale, senza tener conto che l'accuratezza nella diagnosi istologica di malattia dipende da vari fattori, quali l'estensione dello svuotamento linfonodale, precisione dell'anatomopatologo nella ricerca ed individuazione dei linfonodi nel pezzo operatorio e dalle sezioni eseguite sugli stessi. Il parametro "livello linfonodale" non viene assolutamente tenuto in considerazione, nonostante sia noto che le neoplasie maligne metastatizzano preferenzialmente ad alcune stazioni linfonodali e che il riscontro di metastasi linfonodali in livelli distanti dal drenaggio preferenziale rappresenta un fattore prognostico negativo. Generalmente i livelli linfonodali laterocervicali superiori sono le stazioni di drenaggio iniziali dei tumori maligni del cavo orale e dell'orofaringe, mentre quelle intermedie delle neoplasie maligne dell'ipofaringe / laringe. I livelli linfonodali inferiori sono, invece, sede di metastasi di tumori a partenza dall'esofago cervicale e dalla ghiandola tiroide. Un paziente con carcinoma squamocellulare del pavimento orale anteriore stadiato N1 con riscontro istologico di una sola metastasi linfonodale al livello IV avrà una prognosi peggiore rispetto ad un analogo paziente con diagnosi istologica di pN1 al livello II.

Recentemente la Task Force per l'Head and Neck della AJCC ha proposto l'introduzione di una sigla nella stadiazione di N: "U" per le metastasi laterocervicali situate al di sopra di un piano passante per il margine inferiore della cartilagine cricoide; "L" per quelle localizzate al di sotto.

- *Micrometastasi*: dagli ultimi dati in Letteratura è emerso che l'impiego delle più recenti tecniche immunoistochimiche e/o molecolari consente un incremento di circa il 20% nella diagnosi di micrometastasi nei pazienti pN0. Termini quali *macrometastasi* (depositi metastatici di dimensioni inferiori a 0.2 mm), *micrometastasi* (depositi metastatici di dimensioni inferiori a 0.1 mm) *sub-micrometastasi* (depositi metastatici identificati con indagini molecolari) sono nuovi concetti che, tuttavia, non hanno trovato collocazione nella VII edizione TNM. A ciò si aggiunge il fatto che le metodiche microscopiche impiegate per la definizione della malattia linfonodale (esami istopatologici di routine, indagini immunoistochimiche o molecolari) rimangono non definite.
- *Depositi tumorali dei tessuti molli (Soft Tissue Tumor Deposits)*: non è ancora noto se tali reperti istologici siano vere e proprie metastasi linfonodali sviluppatesi oltre i confini delle strutture linfatiche stan-

dard oppure emboli neoplastici intravascolari cresciuti, per motivi non noti, al di fuori della struttura vascolare di origine. È, invece, noto che tali depositi hanno un significato prognostico sfavorevole, con un aumentato rischio di metastatizzazione loco-regionale e a distanza. Analogamente a quanto sopra detto, anche i depositi tumorali dei tessuti molli non rivestono un ruolo nell'attuale sistema TNM nella valutazione dello stadio N delle neoplasie cervico-cefaliche.

Il sistema di staging TNM per le neoplasie maligne del distretto cervico-cefalico è ad oggi alla sua settima edizione. Rappresenta un importante strumento non solo per il confronto dei risultati dei protocolli terapeutici, ma anche per migliorare la stratificazione dei pazienti in stadi e per l'inclusione in trial clinici. Grazie ai futuri progressi tecnologici e di ricerca, nei prossimi anni ci dovremmo attendere ulteriori revisioni dell'attuale versione TNM, che prevedano ad esempio l'introduzione di parametri legati al paziente (comorbidità, competenza immunologica) o alla neoplasia (marcatori biologici e molecolari). La sfida sarà, tuttavia, quella di riuscire a mantenere il sistema TNM un metodo di facile impiego, al fine di fornire uno strumento utile nella comunicazione fra clinici di tutte le specialità del mondo, compromesso fra un sistema "ideale" perfetto e la pratica clinica.

Bibliografia

1. Denoix PF. Tumor, Node and Metastasis (TNM). *Bull Inst Nat Hyg* (Paris) 1944;1:1–69
2. Sobin LH. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2003;21:3–7
3. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004;100:1–5
4. Pameijer FA, Balm AJ, Hilgers FJ, Muller SH. Variability of tumor volumes in T3-staged head and neck tumors. *Head Neck* 1997;19:6–13
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002
6. Greene FL. TNM: our language of cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54:129–130
7. Fleming ID, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997
8. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751–758
9. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, et al. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* 1992;182:753–759
10. Stockler MR, Boyd NF, Tannock IF. Guide to Studies of Diagnostic Tests, Prognostic Factors, and Treatments, in Tannock IF, Hill RF (eds). *The Basic Science of Oncology*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1998:473
11. Sotiriou C, Lothaire P, Dequanter D, et al. Molecular profiling of head and neck tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:211–214
12. Singh B, Li R, Xu L, et al. Prediction of survival in patients with head and neck cancer using the histoculture drug response assay. *Head Neck* 2002;24:437–442
13. Koch W, Sidransky D. Molecular markers of radiation effectiveness in head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:130–138
14. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M Jr, Suárez C, Van der Poorten V, Hermans R, Rodrigo JP, Devaney KO, Ferlito A. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head Neck*. 2010 Dec;32(12):16

**TNM STAGING OF HEAD AND NECK CANCER:
N CATEGORY ISSUES**

G. Succo, E. Crosetti

The TNM system (*Tumor-Node-Metastasis*), universally employed for cancer staging, was proposed and published as first edition in 1968 by the UICC (Union International Contre le Cancer), with the intention that it be useful for the Clinic for selection of most appropriate treatment, determining prognosis, evaluation and comparison of results.

In 1959 the AJCC (American Joint Committee on Cancer) developed a similar classification system of cancer. Only in 1987 UICC and AJCC proposed together a common TNM version (4th edition), revised in 2002 (6th edition) and finally in 2009 (7th edition).

The TNM system have been based exclusively on criteria of anatomic extent of the tumor, presence of loco-regional nodes and distant metastasis.

TNM is a dual system that includes a clinical, pretreatment, classification, designated TNM or cTNM, and pathological, histopathological, postsurgical one, the pTNM. In general, the cTNM is the basis for the choice of treatment and the pTNM is the basis for prognostic assessment and necessity to perform adjuvant post-surgical treatment. Comparison between cTNM and pTNM can help in evaluating the accuracy of the clinical and imaging methods used to determine the cTNM.

The N staging system for head and neck tumours in the 7st TNM edition is indicated in tables I, II, III.

The current TNM classification affords clinicians the opportunity to add supplementary information.

The C-factor, or certainty factor, reflects the validity of classification according to the diagnostic methods employed. Its use is optional. The C-factor definitions are:

- C₁: Evidence from standard diagnostic means (e.g., inspection, palpation, and standard radiography, intraluminal endoscopy for tumours of certain organs)
- C₂: Evidence obtained by special diagnostic means (e.g., radiographic imaging in special projections, tomography, computerized tomography [CT], ultrasonography, lymphography, angiography; scintigraphy; magnetic resonance imaging [MRI]; endoscopy, biopsy, and cytology)
- C₃: Evidence from surgical exploration, including biopsy and cytology

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0	No regional lymph nodes metastasis	
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension	
N2	N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but no more than 6 cm in greatest dimension
	N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 in greatest dimension
	N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node, more than 6 cm in greatest dimension	

Tab. I: N Staging for all Head and Neck sites except the nasopharynx and thyroid

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0	No regional lymph nodes metastasis	
N1	Unilateral metastasis in lymph node(s), 6 cm or less in greatest dimension, above the supraclavicular fossa	
N2	Bilateral metastasis in lymph node(s), 6 cm or less in greatest dimension, above the supraclavicular fossa	
N3	N3a	Metastasis in a lymph node(s), more than 6 cm in greatest dimension
	N3b	Metastasis in a lymph node with extension to the supraclavicular fossa

Tab II: N Staging for tumors of the nasopharynx

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0	No regional lymph nodes metastasis	
N1	Regional lymph nodes metastasis	
N2	N1a	Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
	N1b	Metastasis to unilateral, bilateral or contralateral cervical or superior mediastinal lymph nodes

Tab III: N Staging for tumors of the thyroid (N→ regional lymph nodes= lateral cervical and superior mediastinal)

- C₄: Evidence of the extent of disease following definitive surgery and pathological examination of the resected specimen
- C₅: Evidence from autopsy

A new parameter introduced in the current TNM classification are the *Isolated tumour cells (ITC)*, single tumour cells or small clusters of cells not more than 0.2 mm in greatest dimension that are usually detected by immunohistochemistry or molecular methods. ITCs do not typically show evidence of metastatic activity (e.g., proliferation or stromal reaction) or penetration of vascular or lymphatic sinus walls. Their classification is as follows.

- **pNO**: No regional lymph node metastasis histologically, no examination for isolated tumour cells (ITC)
- **pNO(i-)**: No regional lymph node metastasis histologically, negative morphological findings for ITC
- **pNO(i+)**: No regional lymph node metastasis histologically, positive morphological findings for ITC
- **pNO(mol-)**: No regional lymph node metastasis histologically, negative non- morphological findings for ITC
- **pNO(mol+)**: No regional lymph node metastasis histologically, positive non- morphological findings for ITC

The presence or absence of metastatic disease in cervical lymph nodes is the single most significant determinant of the subsequent therapy and prognosis for patients with head and neck cancer. Given the impact of nodal status on treatment and prognosis, accurate classification of cervical lymph nodes is critical. The assessment of the cN status may be done by using physical examination (clinical examination, cervical palpation, assessment of lymph nodes motility / fixity), followed by imaging (US, CT, MRI, PET-CT), with varying accuracy depending on the sophistication of the equipment and interpreting skills of the radiologist or clinician.

The use of diagnostic tests with higher accuracy can result in assignment of a given patient to a higher clinical stage than would be attributed without that test, resulting in an “improved” outcome for patients that remain in that particular stage group, purely because of this increased accuracy of the diagnostic test compared with conventional methods of tumor assessment such as clinical examination. This results in a redistribution of patients to each clinical stage with seemingly better outcomes per stage without any change in the actual overall results of treatment, a phenomenon referred to as “stage migration”.

Although the information introduced in the latest TNM edition have undoubtedly made improvements in the staging of head and neck tumors,

there are still some parameters that are not considered, especially in the evaluation N stage. The importance of non-morphological factors, today widely recognized, is more important if one takes into account the growing role of chemoradiotherapeutic protocols in the treatment of head and neck malignancies.

While for surgical treatment, anatomic factors indeed are critical for determination of potential disease resectability, for other treatment modalities (ie, chemoradiotherapy), other biologic characteristics may be as or even more important for decisions regarding optimal treatment choice and outcome.

In our opinion the current limitations of the TNM system for the assessment of the N stage are the following:

- *lymph nodes mobility*: the only dimensional criterion is not sufficient to determine the potential adenopathy resectability. A N1 and N3 tumor belong to a different stage, but N3 does not necessarily mean “unresectability”. It is, however, obvious that the only clinical parameter mobility / fixity of lymph node is influenced by the expertise of the surgeon. A good compromise would be given by introduction in the N staging of the criterion of fixity, evaluated on the basis of clinical parameters (to palpation the adenopathy is fixed respect to the superficial and deep structures; the attempt to move it produces a movement of the head and neck of the patient and not of lymph node → criterion of unresectability) and radiological (angioCT / angioMRI → the adenopathy surrounds circumferentially the common or internal carotid artery until to 75% → criterion of unresectability)
- *extracapsular spread (ECS)*: extracapsular spread of tumor may be assessed both macroscopically (intraoperatively or at the time of dissection of the surgical specimen by the surgical pathologist) and microscopically. Macroscopic evidence of extracapsular spread of tumor has been associated with a greater risk of recurrent disease than microscopic spread alone. This subtle but important difference is not present in the is positive or negative latest TNM edition, where you can simply indicate whether the ECS .
- *level in the neck*: in the current TNM system the pN status is merely based on number, size, and side of the metastasis. It does not take into account the fact that the accuracy of finding nodal metastasis may vary depending on the extent of the surgical resection, the thoroughness of finding lymph nodes in the neck dissection specimen by the pathologist and the number of sections made through

each node. The parameter “lymph node level” is not taken into account, inasmuch as specific primary sites metastasize preferentially to specific levels in the neck, and the further away from this preferential drainage the worse the prognosis may be. In general, upper jugular metastases often derive from oral cavity / oropharynx tumors, while middle jugular metastases more often arise from hypopharyngeal or laryngeal primaries. Low jugular metastases may derive from cervical esophagus and thyroid cancers. A patient affected by squamous cell carcinoma of the floor of the mouth staged N1 with a histological metastasis in level IV is prognostically worse than a patient with a N1 in level II.

Recently the AJCC Task Force for Head and Neck Sites has proposed the introduction in the N staging of an abbreviation: “U” for nodes located in the neck superior to the plane of the lower border of the cricoid cartilage, and “L” for those located inferior to it.

- *Micrometastasis*: recent data in Literature showed that with the use of new immunohistochemical / molecular techniques, micrometastases are detected in approximately 20% of the patients staged pN0 by conventional light microscopy. Terms such as *macrometastasis* (metastatic deposits < 0.2 mm in greatest dimension), *micrometastasis* (metastatic deposits < 0.1 mm in greatest dimension), and *sub-micrometastasis* (metastatic deposits detected by molecular methods) are new concepts, that, however, found no place in the 7th TNM edition. In addition, microscopic methods used for the definition of nodal disease (routine histopathology, immunohistochemistry or molecular) remain undefined
- *Soft Tissue Tumor Deposits*: is not yet known whether these histological findings represent true nodal metastases that have outgrown the confines of their original encompassing lymph nodes or arise from intravascular tumor emboli that have grown beyond (and so obscure) the vascular structures they were originally trapped within. Nevertheless, it is clear that such soft tissue deposits are significant, inasmuch as patients with soft tissue deposits seem to have more aggressive tumors, with an increased risk of early visceral metastases and a poorer overall survival than that enjoyed by those patients without soft tissue deposits. Similarly to the above, also the soft tissue tumor deposits not play a role in the current TNM system in the evaluation of N stage of head and neck tumors.

The TNM staging system for head and neck cancer is now in its seventh version and it represents an important tool not only for reporting and comparing outcomes of therapy, but also for improving stratification of patients for inclusion in clinical trials. As technology advances and data from ongoing clinical and basic research become available, in the coming years further revisions may be expected to incorporate as yet unexplored issues related to the host (eg, medical comorbidity and immune competence) and the tumor (eg, biological and molecular markers). Advances in computing technology such as artificial neural networks may facilitate this process. The challenge then will be to maintain sight of the central theme of user-friendliness so that the staging system maintains its role of providing a common language for communication between clinicians and scientists of all specialties around the world. It is important, however, to realize that no staging system is perfect. The more comprehensive and detailed the staging system, the more accurate and more predictive of prognosis the system becomes. However, a very detailed and complex staging system becomes less userfriendly, and therefore its utility and compliance drops. Thus, the AJCC/UICC staging system is a compromise between the ideal and the practical, but is not “perfect”.

References

1. Denoix PF. Tumor, Node and Metastasis (TNM). *Bull Inst Nat Hyg* (Paris) 1944;1:1–69
2. Sobin LH. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2003;21:3–7
3. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004;100:1–5
4. Pameijer FA, Balm AJ, Hilgers FJ, Muller SH. Variability of tumor volumes in T3-staged head and neck tumors. *Head Neck* 1997;19:6–13
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002
6. Greene FL. TNM: our language of cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54:129–130
7. Fleming ID, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997
8. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751–758
9. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, et al. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* 1992;182:753–759
10. Stockler MR, Boyd NF, Tannock IF. Guide to Studies of Diagnostic Tests, Prognostic Factors, and Treatments, in Tannock IF, Hill RF (eds). *The Basic Science of Oncology*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1998:473
11. Sotiropoulos C, Lothaire P, Dequanter D, et al. Molecular profiling of head and neck tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:211–214
12. Singh B, Li R, Xu L, et al. Prediction of survival in patients with head and neck cancer using the histoculture drug response assay. *Head Neck* 2002;24:437–442
13. Koch W, Sidransky D. Molecular markers of radiation effectiveness in head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:130–138
14. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M Jr, Suárez C, Van der Poorten V, Hermans R, Rodrigo JP, Devaney KO, Ferlito A. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head Neck*. 2010 Dec;32(12):16

LIMITI DEL TNM NELL'ORECCHIO ED OSSO TEMPORALE

G. Danesi, M. Satta

Le neoplasie primitive dell'orecchio sono rare. Esse vanno distinte da quelle originanti da sedi contigue (parotide, cute pre e retroauricolare, carcinomi rinofaringei) o metastasi di tumori a distanza (polmonari, renali, prostatici e mammella).

Il carcinoma a cellule squamose (SCC) è il tumore maligno più frequente dell'osso temporale. L'incidenza è di un caso su 1 milione di abitanti all'anno^{1,2,3}. L'esordio è spesso aspecifico con i segni e i sintomi dell'otite esterna e media cronica.

Il C.U.E (condotto uditivo esterno) è la sede di origine più frequente dell'SCC. Anche il padiglione auricolare può essere sede di carcinomi spinocellulari pur essendo frequentemente colpito dai carcinomi basocellulari. Nei casi avanzati la sede precisa d'origine può essere difficile da stabilire. Esso diffonde attraverso fasce, vasi e nervi ed erodendo l'osso penetra nei piani profondi potendo raggiungere il canale carotico e le fosse craniche media e posteriore²⁻⁴.

La prognosi è sfavorevole per l'aggressività della malattia e la diagnosi tardiva. Il trattamento è chirurgico associato a RT postoperatoria⁵. Infatti la limitata penetrazione delle radiazioni attraverso l'osso e la presenza di infezione cronica sono fattori che diminuiscono l'efficacia della radioterapia, controindicandola come trattamento di scelta.

Gli SCC dell'osso temporale necessitano più di altri in relazione alla loro rarità di una standardizzazione della stadiazione. Nel tempo sono state pubblicate numerose classificazioni. Ciò ha reso difficile l'interpretazione dei dati sia per l'inclusione di tumori istologicamente differenti che di lesioni metastatiche e tumori con estensione secondaria al condotto uditivo esterno^{6,7,8,9,10}.

L'assenza di un sistema di stadiazione accettato per l'SCC dell'osso temporale impedisce una razionale comparazione dei risultati e dell'efficacia del trattamento.

Alcuni tra gli studi più significativi hanno tenuto conto delle seguenti differenti classificazioni:

- **Crabtree** (1976) suddivideva i carcinomi del CUE in localizzati ed estesi (quelli coinvolgenti l'orecchio medio o il nervo facciale)¹¹.
- **Goodwin e Jesse** (1980) riportavano invece come: **Stadio I** malattia localizzata al CUE senza coinvolgimento delle altre strutture

dell'osso temporale o tumore confinato al canale membranoso. **Stadio II** tumore coinvolgente il CUE e le strutture adiacenti senza coinvolgimento dell'orecchio medio. **Stadio III** tumore coinvolgente non soltanto il sito d'origine ma anche l'orecchio medio e la mastoide o l'apice petroso e la base cranica.⁹

- **Stell e McCormick** (1985) definivano: **T₁** cancro limitato al sito d'origine, senza paralisi del facciale e senza evidenza radiologica di erosione dell'osso; **T₂** cancro esteso oltre il sito d'origine indicato da paralisi del nervo facciale o segni radiologici di erosione dell'osso, ma senza estensione oltre l'organo d'origine; **T₃** evidenza clinica o radiologica di estensione alle strutture circostanti (dura madre, base-cranio, ghiandola parotide o articolazione temporo-mandibolare); **T_x** tumore nel quale non si hanno dati sufficienti per la classificazione compresi pazienti precedentemente operati o trattati altrove¹⁰.
- **Clark e al.** (1991) proposero una revisione della classificazione di Stell e McCormick poiché osservarono risultati favorevoli in una serie di pazienti con estensione extratemporale del T esteso all'ATM. Suggestirono la revisione della classificazione T₃ di Stell e McCormick come segue: T₃ evidenza clinica o radiologica di estensione alle strutture extratemporali (parotide, ATM, cute) e T₄ evidenza clinica o radiologica di coinvolgimento della dura, base cranio strutture intracraniche¹².
- **Shih e Crabtree** (1990) utilizzarono la seguente classificazione:
 - **Stadio I** malattia localizzata al CUE;
 - **Stadio II** tumori estesi all'osso temporale;
 - **Stadio III** tumori estesi oltre l'osso temporale¹³.
- **Kinney** (1989) classificava i pz in 3 gruppi: 1) tumori limitati al CUE 2) tumori estesi all'orecchio medio o alla mastoide; 3) tumori estesi alla base del cranio o alla dura¹⁴.

Nel 1990 **Arriaga** ha proposto una stadiazione per i SCC del CUE che tiene conto dei reperti radiografici di questi tumori, asserendo l'efficacia che questi dati forniscono sull'entità dell'invasione tumorale, superando il limite legato all'impossibilità di un esame diretto in questa sede, dimostrando una correlazione tra i dati radiologici e quelli istopatologici^{8,17}.

Tale classificazione nota come **STADIAZIONE DI PITTSBURGH** è la seguente:

- **T₁** tumore limitato al condotto uditivo esterno senza erosione dell'osso o evidenza di estensione ai tessuti molli.
- **T₂** tumore con erosione del condotto uditivo esterno osseo incompleta o reperto radiologico di coinvolgimento dei tessuti molli (< 0.5 cm).

- **T₃** tumore con erosione del condotto uditivo esterno osseo completa, con coinvolgimento limitato dei tessuti molli (< 0.5 cm) o tumore coinvolgente l'orecchio medio e/o la mastoide o pazienti che si presentano con paralisi del VII.
- **T₄** tumori che erodono la coclea, l'apice petroso, la parete mediale dell'orecchio medio, il canale carotico, il forame giugulare o la dura o con un esteso coinvolgimento dei tessuti molli (> 0.5 cm).

Tale classificazione ha subito nel 2000 una modifica. Gli autori infatti hanno proposto che la **paralisi del facciale** costituisca uno **stato T₄** poiché il facciale occupa la parete mediale dell'orecchio medio e della cavità mastoidea fuoriuscendo attraverso il forame stilomastoideo localizzato sulla faccia mediale dell'osso timpanico^{15,18,19}. Essa infatti è correlata a risultati sfavorevoli in termini di sopravvivenza paralleli alle sopravvivenze dei T già classificati come T₄.

Il coinvolgimento metastatico dei linfonodi regionali peggiora la prognosi.

T ₁ N ₀	Stadio I
T ₂ N ₀	Stadio II
T ₃ N ₀ T ₁ N ₁	Stadio III
T ₄ N ₀ T ₂ -T ₃ -T ₄ N ₁	Stadio IV

Tutti i T con Metastasi a distanza Stadio IV.

Gli autori sottolineano comunque i limiti della TC nel differenziare patologia infiammatoria da tumore nell'orecchio medio e mastoide quando non vi è erosione dell'osso. A questo riguardo essi attribuiscono rilevanza per la determinazione dell'estensione della malattia ad alcuni dati clinici come la paralisi del VII, l'opacità delle celle mastoidee e l'indurimento dei tessuti molli circostanti¹⁷.

Discussione

La Stadiazione è di somma importanza nel trattamento del cancro per predire la prognosi, informare il paziente, pianificare la terapia chirurgica. Tutti gli studi riportati in letteratura sottolineano la pessima prognosi dei T₄.

La particolare anatomia dell'osso temporale con le irregolarità e le anfrattuosità che lo caratterizzano, l'adiacenza a strutture vitali (arteria carotide interna) e nervose (VII n.c., contenuto labirintico, dura madre cervello) rende possibile una precoce invasione intracranica del T e predispone ad una prognosi peggiore.

Una considerazione particolare meritano i tumori T_3 e T_4 . Il coinvolgimento della dura infatti ha la prognosi peggiore, come riportato in letteratura,^{5,20,21} e come osservato nella nostra esperienza.

Per tale ragione, riferendoci alla classificazione di Pittsburgh, modifichiamo lo stato T_4 in tre sottoclassi come segue:

- T_1 tumore limitato al condotto uditivo esterno senza erosione dell'osso o evidenza di estensione ai tessuti molli.
- T_2 tumore con erosione del condotto uditivo esterno osseo incompleta o reperto radiologico di coinvolgimento dei tessuti molli (< 0.5 cm).
- T_3 :
 - T_{3a} tumore con erosione del condotto uditivo esterno osseo completa, con coinvolgimento limitato dei tessuti molli (< 0.5 cm) o tumore coinvolgente l'orecchio medio e/o la mastoide.
 - T_{3b} tumore con erosione del condotto uditivo esterno osseo completa, con coinvolgimento limitato dei tessuti molli (< 0.5 cm) esteso anteriormente ai tessuti molli (>0,5) dell'area parotido-mandibolare.
- T_4 :
 - T_{4a} tumore coinvolgente l'orecchio medio e/o la capsula otica con paralisi del facciale.
 - T_{4b} tumore coinvolgente il bulbo giugulare, il canale carotico, la dura con o senza coinvolgimento dei nervi.

Conclusioni

Non esiste una riconosciuta stadiazione né da parte dell'AJCC (The American Joint Committee on Cancer) né dell'UICC (The International Union Against Cancer)²².

Ciò può essere imputato a molteplici fattori come l'inaccessibilità della sede ad un esame diretto e il ricorso a TC e RMN con i limiti di queste ultime. Infatti l'irregolarità della sede, la presenza di fessure che consentono una fuga precoce del T e la difficoltà a stabilirne i limiti precisi, per possibile coesistenza di fatti infiammatori e/o neoplastici, rendono difficile la stadiazione preoperatoria.

Nonostante lo sviluppo delle tecnologie e le informazioni fornite da TC ed RMN non è a tutt'oggi possibile definire preoperatoriamente i limiti dell'estensione della malattia nell'orecchio medio e nell'osso temporale. Tale limite condiziona la strategia chirurgica. Se è vero infatti che la resezione in blocco del T è da preferirsi con una valutazione finale dei margini di exeresi e con distanze adeguate in margini di sicurezza allora pos-

siamo comprendere che ad oggi ogni sforzo classificativo produrrà risultati deludenti^{2,23,24}.

La conseguenza dell'assenza di una stadiazione unitamente alla rarità della patologia produce una dispersione di dati che vanificano gli sforzi classificativi.

Da quanto esposto emerge la necessità di adottare una classificazione internazionalmente riconosciuta. È altresì necessario definire l'applicazione di eventuali protocolli chemio-radioterapici, non secondo schemi arbitrari, ma unanimemente riconosciuti.

Il principio del sistema di stadiazione dell'Università di Pittsburg, che correla i dati radiologici con quelli istopatologici, rappresenta un sistema accettabile per la classificazione dei carcinomi squamosi primitivi dell'osso temporale poiché vi è un riscontro tra stadio della patologia e risultati.

Rimangono aperte diverse questioni sulle quali possiamo focalizzare la nostra attenzione:

È possibile una chemioterapia neoadiuvante che renda attuabile un resezione in blocco in margini negativi?

Ha senso la demolizione piecemeal seguita da RT?

È sempre indicata la chirurgia?

Questo ed altri quesiti potranno essere affrontati e risolti allorché si provvederà a far confluire i casi in studi multicentrici con l'utilizzo di un riconosciuto sistema classificativo di stadiazione preoperatorio e protocolli chirurgici e chemioradioterapici definiti.

Bibliografia

1. Pensak ML, Gleich LL, Gluckman JK, Shumrick KA. Temporal bone carcinoma: contemporary perspectives in the skull base surgical era. *Laryngoscope* 1996; 106:106:1234-1237.
2. Arena S, Keen M. Carcinoma of the middle ear and temporal bone. *Am J Otol* 1988;9,5: 351-356.
3. Morton RP, Stell PM, Derrik PPO. Epidemiology of cancer of the middle ear cleft. *Cancer* 1984; 53:1612-7.
4. Leonetti JP, Smith PG, Kletzer GR, Izquierdo R. Invasion patterns of advanced temporal bone malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2000;122:882-886.
5. Moffat DA, Wagstaff SA, Hardy DG. The outcome of radical surgery and post operative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Laryngoscope* 2005; 115:341-347.
6. Austin JR, Stewart KL, Fawzi N. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: therapeutic prognosis based on a proposed staging system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994;120:1228-1232.
7. Johns ME, Headington JT. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Arch Otolaryngol*, 1974;100:45-49.
8. Arriaga M, Hirsch BE, Kamerer DB, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory meatus (canal). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989; 101:330-337.
9. Goodwin WJ, Jesse RH: malignant neoplasms of the external auditory canal and temporal bone. *Arch Otolaryngol* 1980; 106 (11):675-679.
10. Stell PM, McCormick MS. Carcinoma of the external auditory meatus and middle ear: prognostic factors and a suggested staging system. *J Laryngol Otol* 1985; 99(9): 847-850.
11. Crabtree JA, Britton BH, Pierce MK. Carcinoma of the external auditory canal. *Laryngoscope* 1976;86:405-415.
12. Clark LJ, Narula AA, Morgan DA, et al: Squamous carcinoma of the temporal bone: a revised staging. *J Laryngol Otol* 105:346-348, 1991.
13. Shih L, Crabtree JA. Carcinoma of the external auditory canal: an update. *Laryngoscope*. 1990; 100:1215-1218.
14. Arriaga M, Curtin H, Takahashi H, Hirsch BE, Kamerer DB. Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:714-21.
15. Hirsch BE, staging system revision (comment). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Jan; 128 (1): 93-4.
16. Spector JG. Management of temporal bone carcinomas: a therapeutic analysis of two groups of patients and long-term follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;104:58-66.
17. Kinney SE. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Am J Otol* 1989;10:111-15.

18. Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. *Am J Otol* 2000; 21:582-8.
19. Arriaga M, Curtin HD, Takahashi H, Kamerer DB. The role of preoperative CT scans in staging external auditory meatus carcinoma: radiologic- pathologic correlation study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105; 105:6-11.
20. NakagawaT, Kumamoto Y, Natori Y, Shiratsuchi H, Toh S, Kakazu Y, Shibata S, Nakashima T, Komune S. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: an operation combined with preoperative chemoradiotherapy an a free surgical margin. *Otology and Neurotology* 2006; 27:242-249.
21. Prasad S, Janecka IP. Efficacy of surgical treatments for squamous cell carcinoma of the temporal bone: a literature review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:270-280.
22. Higgins TS, Moody SA. The role of facial palsy in staging squamous cell carcinoma of the temporal bone and external auditory canal: a comparative survival analysis. *Otol Neurotol* 2010; 31:1473-1479.
23. Lewis JS. Surgical management of tumors of the middle ear and mastoid. *J Laryngol Otol* 1983; 97(4):299-311.
24. Shaheen OH. The management of tumors of the middle ear. *J Laryngol Otol* 1983; 97 (4):313-317.)

LIMITS OF TNM CLASSIFICATION IN THE EAR AND TEMPORAL BONE

G. Danesi, M. Satta

Primary tumors of the ear are rare. They are distinct from those originating from contiguous sites (parotid, pre-and retroauricular skin, nasopharyngeal carcinoma) or metastasis from distant sites (lung, kidney, prostate and breast). The squamous cell carcinoma (SCC) is the most frequent malignant tumor of the temporal bone. The incidence is one in 1 million population per year^{1,2,3}. The onset is often nonspecific with signs and symptoms of external or chronic middle otitis.

The EAC (external auditory canal) is the most frequent site of origin of the SCC. The pinna may also be the site of squamous cell carcinomas, although most frequently involved by basal cell carcinomas. However, in advanced cases the precise site of origin may be difficult to establish. The neoplasia spreads through fasciae, vessels and nerves and by bony erosion it may penetrate the deep layers and thus reach the carotic canal and the middle and posterior cranial fossae²⁻⁴.

The prognosis is unfavorable to the aggressiveness of the disease and the late diagnosis. The treatment is surgical followed by with postoperative radiotherapy (RT) in advanced lesions⁵. In fact, both the limited penetration of the particles through the bone and the presence of a chronic infection diminish the effectiveness of the radiotherapy, contraindicating it as the primary treatment

Because of their rarity, temporal SCC require, more than other neoplasias, a standardization of the staging system. Over time, several classifications have been published. However, data are difficult to interpret because most series include tumors with different histologies, metastatic tumors and cases with secondary extension to the external auditory canal^{6,7,8,9,10}. The absence of a globally accepted staging system for the temporal bone SCC limits a rational comparison of the results and the effectiveness of treatment.

Some of the staging systems utilized by the most significant case-series are:

- **Crabtree** (1976) subdivided carcinomas located in the EAC in limited and extended (the latter involving the middle ear or facial nerve)¹¹.
- **Goodwin and Jesse** (1980) reported instead as **Stage I** the disease localized to the EAC without involvement of other structures of

the temporal bone, or a tumor confined to the cartilaginous canal. **Stage II** tumors involving the EAC and adjacent structures without involvement of the middle ear. **Stage III** tumors involving not only the site of origin, but also the middle ear and mastoid or petrous apex and skull base.⁹

- **Stell and McCormick** (1985) defined as **T1**: the lesion confined to the site of origin, without facial paralysis and not any radiological evidence of bone erosion; **T2**: a cancer spread beyond the site of origin as indicated by a facial nerve paralysis or radiological signs of bone erosion, but with no extension beyond the organ of origin; **T3**: radiological or clinical evidence of extension to surrounding structures (dura, skull-base, parotid gland or temporomandibular joint); **Tx**: tumor in which exist no sufficient data for an adequate classification, including patients previously operated or treated elsewhere¹⁰.
- **Clark et al.** (1991) proposed a review of the classification of Stell and McCormick, as they observed some favorable results in a series with extratemporal extension of the tumor to the TMJ; thus, they suggested a review of the classification of Stell and McCormick as follows: T3 clinical or radiologic evidence of extension to extratemporal structures (parotid, TMJ, skin), and T4 clinical or radiologic evidence of involvement of the dura, skull base and intracranial structures¹².
- **Shih and Crabtree** (1990) used the following classification:
 - **Stage I** disease localized to the EAC;
 - **Stage II** tumors extended to the temporal bone;
 - **Stage III** tumors extended beyond the temporal bone¹³.
- **Kinney** (1989) classified patients into 3 groups: **1)** tumors limited to the EAC; **2)** tumors extended to the middle ear or the mastoid; **3)** tumors spreading at the base of the skull or dura¹⁴.

In 1990, Arriaga proposed a staging system for SCC of the EAC taking into account the radiographic findings of the tumor. By demonstrating a correlation between the radiological and the histopathological data, he underlined the efficacy of those data in the evaluation of tumor extension, exceeding the lack of a direct examination of the deep tissues^{8,17}.

This classification known also as **Pittsburgh classification** is as follows:

- **T1** tumor limited to the external auditory canal without evidence of bony erosion or soft tissue extension.
- **T2** tumor with incomplete bony erosion of the external auditory canal or radiological evidence of involvement of the soft tissues (<0.5 cm).

- **T3** tumor with complete bony erosion of the external auditory canal, or limited involvement of soft tissues (<0.5 cm), or tumor involving the middle ear and / or mastoid, or patients presenting with facial nerve palsy.
- **T4** tumors that erode the cochlea, the petrous apex, the medial wall of the middle ear, the carotic canal, the jugular foramen, the dura or with an extensive involvement of the soft tissues (> 0.5 cm). This classification underwent an update in 2000. The Authors have indeed proposed that the facial paralysis should constitute a grade T4, because the VII cranial nerve lays on the medial wall of the middle ear and mastoid cavity^{15,18,19}. As a matter of fact they've observed that the facial palsy is correlated with unfavorable results in terms of survival, similar to the prognosis of other T subsites already classified as T4.

The metastatic involvement of the regional lymph nodes worsens the prognosis, as also the presence of a distant metastasis.

- | | |
|---------------------------------|-----------|
| - T1No | Stage I |
| - T2No | Stage II |
| - T3No, T1N1 | Stage III |
| - T4No, T2-T3-T4 N1, any T-N M1 | Stage IV |

The Authors point out, however, the limitations of CT (Computer Tomography) in differentiating between tumor and inflammatory disease of the middle ear and mastoid, when there is no bony erosion. To overcome that limitation, they underline the importance of some clinical data such as palsy of the seventh cranial nerve, the opacification of the mastoid cells and the stiffness of the surrounding soft tissues¹⁷.

Discussion

Tumor staging is of paramount importance in the treatment of cancer because it allows to predict prognosis, facilitates informed consent and surgical planning. All studies reported in the literature emphasize the poor prognosis of the T4 grade. The peculiar anatomy of the temporal bone with all the irregularities and anfractuositities that characterize it and the proximity to vital vascular (internal carotid artery) and neural (VII, labyrinthine contents, brain, dura mater) structures, make possible early intracranial invasion and, thus, predisposes to a worse prognosis.

Special considerations should be given to T3 and T4 tumors. The involvement of the dura mater, predicts worst prognosis as reported in the literature^{5,20,21} and our experience confirms this. With this in mind, we propose the following modifications to the Pittsburgh staging system:

- T1 tumor limited to the EAC without evidence of bone erosion or soft tissue extension.
- T2 tumor with incomplete bony erosion of the external auditory canal, or radiological evidence of involvement of the soft tissues (<0.5 cm).
- T3:
 - T3a tumor with complete bony erosion of the external auditory canal, limited involvement of the soft tissues (<0.5 cm) or tumor involving the middle ear and / or mastoid.
 - T3b tumor with complete bony erosion of the external auditory canal, limited involvement of the soft tissues (<0.5 cm) forward of the extended soft tissue (> 0.5) of the parotid joint.
- T4:
 - T4a tumor involving the middle ear and / or otic capsule with facial palsy.
 - T4b tumor involving the jugular bulb, the carotic canal, the dura with or without involvement of the nerves.

Conclusions

At present, there is not an officially accepted staging system nor by the AJCC (The American Joint Committee on Cancer), or the UICC (The International Union Against Cancer)²². This can be attributed to several factors such as the difficulty to adequately assess the tumor site by physical exam and the need for the extensive use of CT and MRI (Magnetic Resonance Imaging) with the intrinsic limitations of both. In fact, the anatomic peculiarity of the site, the presence of fissures that may enable an early spread of the lesion and the difficulty to establish the precise boundaries for the possible coexistence of inflammatory events, limit the accuracy of the preoperative staging.

Despite the technological progression and the information provided by CT and MRI, today is still not possible to preoperatively establish the limits of the cancer extension within the middle ear and temporal bone. This limitation makes surgical planning difficult. If it is true that the en bloc resection of the tumor is to be preferred with a final evaluation of the margins and adequate safety distance, then we may understand that, almost, every presented classification will offer disappointing results^{2,23,24}. The result of the absence of a standard staging system along with the rarity of the disease, lead to a data dispersion that annihilates any efforts of disease classification. From the foregoing it is clearly evident the need to adopt an internationally recognized staging system. Moreover, it is necessary to define and

apply chemo-radiotherapy protocols, based on multicenter approval. The proposed modifications of the University of Pittsburgh staging system, that combines radiological and histopathological data, represents an acceptable system for the classification of the primitive squamous cell carcinoma of the temporal bone, because there is a confirmed correlation between disease staging and results.

However, several questions remain unanswered, on which we should focus our attention: is there a possibility of a neoadjuvant chemotherapy so as to permit the en bloc resection to negative margins? Does a piece-meal demolition followed by RT could be a proposal? Is surgery always indicated?

These and many other points may be addressed and solved by the application of a largely accepted classification tumor system along with standard surgical / chemo-radiotherapeutic protocols in multicenter studies.

References

1. Pensak ML, Gleich LL, Gluckman JK, Shumrick KA. Temporal bone carcinoma: contemporary perspectives in the skull base surgical era. *Laryngoscope* 1996; 106:106:1234-1237.
2. Arena S, Keen M. Carcinoma of the middle ear and temporal bone. *Am J Otol* 1988;9,5: 351-356.
3. Morton RP, Stell PM, Derrik PPO. Epidemiology of cancer of the middle ear cleft. *Cancer* 1984; 53:1612-7.
4. Leonetti JP, Smith PG, Kletzker GR, Izquierdo R. Invasion patterns of advanced temporal bone malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2000;122:882-886.
5. Moffat DA, Wagstaff SA, Hardy DG. The outcome of radical surgery and post operative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Laryngoscope* 2005; 115:341-347.
6. Austin JR, Stewart KL, Fawzi N. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: therapeutic prognosis based on a proposed staging system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994;120:1228-1232.
7. Johns ME, Headington JT. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Arch Otolaryngol*, 1974;100:45-49.
8. Arriaga M, Hirsch BE, Kamerer DB, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory meatus (canal). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989; 101:330-337.
9. Goodwin WJ, Jesse RH: malignant neoplasms of the external auditory canal and temporal bone. *Arch Otolaryngol* 1980; 106 (11):675-679.
10. Stell PM, McCormick MS. Carcinoma of the external auditory meatus and middle ear: prognostic factors and a suggested staging system. *J Laryngol Otol* 1985; 99(9): 847-850.
11. Crabtree JA, Britton BH, Pierce MK. Carcinoma of the external auditory canal . *Laryngoscope* 1976;86:405-415.
12. Clark LJ, Narula AA, Morgan DA, et al: Squamous carcinoma of the temporal bone: a revised staging. *J Laryngol Otol* 105:346-348, 1991.
13. Shih L, Crabtree JA. Carcinoma of the external auditory canal: an update. *Laryngoscope*. 1990; 100:1215-1218.
14. Arriaga M, Curtin H, Takahashi H, Hirsch BE, Kamerer DB. Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:714-21.
15. Hirsch BE, staging system revision (comment). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Jan; 128 (1): 93-4.
16. Spector JG. Management of temporal bone carcinomas: a therapeutic analysis of two groups of patients and long-term follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;104:58-66.
17. Kinney SE. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Am J Otol* 1989;10:111-15.

18. Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. *Am J Otol* 2000; 21:582-8.
19. Arriaga M, Curtin HD, Takahashi H, Kamerer DB. The role of preoperative CT scans in staging external auditory meatus carcinoma: radiologic- pathologic correlation study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105; 105:6-11.
20. NakagawaT, Kumamoto Y, Natori Y, Shiratsuchi H, Toh S, Kakazu Y, Shibata S, Nakashima T, Komune S. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: an operation combined with preoperative chemoradiotherapy an a free surgical margin. *Otology and Neurotology* 2006; 27:242-249.
21. Prasad S, Janecka IP. Efficacy of surgical treatments for squamous cell carcinoma of the temporal bone: a literature review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:270-280.
22. Higgins TS, Moody SA. The role of facial palsy in staging squamous cell carcinoma of the temporal bone and external auditory canal: a comparative survival analysis. *Otol Neurotol* 2010; 31:1473-1479.
23. Lewis JS. Surgical management of tumors of the middle ear and mastoid. *J Laryngol Otol* 1983; 97(4):299-311.
24. Shaheen OH. The management of tumors of the middle ear. *J Laryngol Otol* 1983; 97 (4):313-317.)

***I LIMITI DEL TNM NEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO:
IL PUNTO DI VISTA DEL PATOLOGO***

F.R. Piro

La classificazione TNM per la stadiazione delle neoplasie è un metodo semplice, efficace e facilmente comprensibile per descrivere l'estensione di una neoplasia. Fin dalla sua prima stesura, si è sempre cercato di mantenere un giusto equilibrio tra semplicità e facilità di consultazione e la comprensibilità. Le numerose revisioni che si sono succedute nel corso degli anni, dal 1977 all'ultima edizione del 2010, hanno portato un sicuro miglioramento nella qualità e nella precisione della definizione delle categorie classificative, ma alcuni argomenti rimangono ancora controversi. La classificazione, infatti, si basa principalmente su dati anatomici, cioè sull'effettiva estensione anatomica del cancro, nelle diverse sedi di localizzazione (primitiva, linfonodale, metastatica); esistono tuttavia anche molti altri fattori, non squisitamente anatomici, bensì propri delle cellule neoplastiche e/o del paziente, che forniscono informazioni prognostiche critiche e potrebbero predire il valore di terapie specifiche¹. Tra i fattori che incidono sulla prognosi della malattia vanno considerati l'età del paziente, lo stato fisico, il tipo ed il grado di differenziazione del tumore, oltre alle proprietà biologiche delle cellule neoplastiche. Secondo alcuni AA.² la restrizione della classificazione TNM al solo distretto anatomico di disseminazione neoplastica ha portato verso la ricerca di nuovi sistemi classificativi, ritenuti più moderni ed avanzati rispetto al TNM ed anche al tentativo di inserire nuovi fattori e/o nuove categorie. Già dalla VI edizione, alcuni di questi fattori erano stati inseriti nei gruppi di stadiazione, ma è soltanto con la VII edizione che fattori non anatomici sono entrati profondamente nella stadiazione, pur rimando comunque sempre limitati a neoplasie d'organo, quali ad esempio il carcinoma della prostata o della mammella³. Questa scelta è stata fatta al fine di mantenere una confrontabilità tra i dati provenienti da pazienti stadiati secondo i precedenti sistemi classificativi ed i nuovi pazienti, classificati anche in considerazione di nuovi fattori di stadiazione.

Le problematiche, tuttavia, rimangono aperte, poiché anche il nuovo TNM non prende in considerazione fattori biologici propri della neoplasia o del paziente, già ampiamente criticati a latere delle precedenti edizioni. Vediamo quindi quali sono i punti critici della VII edizione del TNM, elementi sicuramente da indagare e da sviluppare in vista della prossima edizione.

- a) La novità principale del TNM 7° edizione presente nella Parte II è rappresentata dal melanoma delle mucose, presente per la prima volta e per il quale la classificazione ha individuato un paragrafo dedicato. Tuttavia, questa novità non si accompagna ad un vero avanzamento nella classificazione dei tumori della regione Testa/Collo, perché rimangono comunque sempre fuori da un sistema classificativo adeguato le neoplasie dell'orecchio esterno e quelle delle ghiandole salivari minori: i tumori dell'orecchio esterno e dell'osso temporale vengono ancora stadiati con classificazioni obsolete, mentre i tumori delle ghiandole salivari minori, essendo queste diffuse lungo tutto il tratto aereo-digestivo, vengono classificati secondo la sede d'origine e quindi nel caso del distretto Testa/Collo secondo i parametri classificativi riservati al carcinoma epidermoidale del cavo orale.
- b) Sono stati mantenuti alcuni criteri di assegnazione della categoria T assolutamente soggettivi. Nel carcinoma della laringe², infatti, la valutazione della motilità cordale o dell'estensione della neoplasia ad una o più delle sottosedi è purtroppo una osservazione clinica, che può essere più o meno confermata dall'evidenza istologica di infiltrazione neoplastica (p. es. del muscolo vocale) e pertanto adeguatamente classificabile soltanto nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.
- c) A parte il carcinoma della tiroide ed il melanoma delle mucose, che sono inseriti ciascuno in un paragrafo a parte, tutti i tumori del distretto Testa/Collo sono rappresentati da un gruppo misto di neoplasie, diverse fra loro sia per comportamento biologico che per insorgenza³. Il carcinoma epidermoidale, che è la neoplasia maggiormente rappresentata, mostra differenti pattern di presentazione della neoplasia, che influenzano più o meno negativamente il decorso prognostico. Allo stesso modo per i tumori delle ghiandole salivari, per i quali non esiste un sistema classificativo distinto, nonostante le enormi differenze di comportamento presentate da questi tumori, sia all'interno della categoria "tumori della ghiandole salivari" sia nei confronti del carcinoma epidermoidale, del quale seguono il sistema classificativo.
- d) La stadiazione dei linfonodi del distretto Testa/Collo è il fattore prognostico più importante e maggiormente determinante per la strategia terapeutica successiva; pertanto la classe pN è quella che assegna lo stadio definitivo⁵. Lo stato pN, però, è basato sul numero, le dimensioni e la sede delle metastasi e non tiene conto di alcune variabili, alcune molto soggettive, quali l'accuratezza nella ricerca dei linfonodi e l'estensione della resezione chirurgica, che,

se non adeguate, possono compromettere la stadi-azione. Inoltre, l'infiltrazione extracapsulare di un linfonodo metastatico – precedentemente assente, nonostante ne fosse riconosciuto il valore prognostico – è stata inserita, ma soltanto come fattore descrittore e pertanto non influenza lo stato linfonodale.

- e) Il “grading” della neoplasia ha sempre avuto un significato prognostico importante, ed è inserito tra i fattori descrittivi; tuttavia, soprattutto per le neoplasie scarsamente differenziate, tale parametro risulta ancora molto soggettivo e suscettibile di variabilità tra differenti osservatori. Inoltre, con le attuali terapie neoadiuvanti, il grado di differenziazione non è più così facilmente riconoscibile e si ricorre a sistemi di “grading” alternativi che prendono in considerazione il grado di riduzione neoplastica.
- f) La valutazione del pattern di crescita della neoplasia è un indice prognostico importante e dovrebbe essere sempre preso in considerazione; una neoplasia che mostra un fronte di crescita neoplastico di tipo infiltrativo, quale può essere quello del carcinoma adenoideo-cistico, avrà una prognosi ben diversa rispetto ad un carcinoma epidermoidale con fronte di crescita neoplastico di tipo espansivo. Tale diverso andamento prognostico è legato, però, non soltanto alle caratteristiche di crescita neoplastica, ma anche alla radicalità dell'exeresi chirurgica, poiché nelle neoplasie con pattern di crescita infiltrativo, l'escissione radicale deve essere più ampia al fine di raggiungere tutte le propaggini di infiltrazione neoplastica.
- g) L'istotipo dei tumori della regione Testa/Collo non è unico; oltre al carcinoma epidermoidale, che è la categoria più rappresentata, esistono molti altri tumori, da quelli delle ghiandole salivari, a quelli dei tessuti molli e ai linfomi, che andrebbero comunque inclusi in un sistema classificativo distinto, così come è stato fatto per il melanoma delle mucose.
- h) Il ruolo delle micrometastasi e dei clusters di cellule tumorali isolate non è stato ancora chiaramente definito. Questo è vero sia per quelle neoplasie dove lo studio del linfonodo “sentinella” è diventato una pratica di routine (p.es carcinoma della mammella, melanoma), ma è ancor più vero per i tumori della regione testa/collo. Secondo alcuni AA.⁴ sarebbe tuttavia auspicabile l'introduzione di questa categoria, al momento soltanto per fini classificativi, allo scopo di ottenere comunque un'ulteriore informazione per la prognosi del paziente.
- i) I fattori molecolari, espressione del comportamento biologico della neoplasia, sono da tempo utilizzati per predire la risposta alla terapia adiuvante nella maggior parte dei tumori. Nell'ambito dei tumori

della regione Testa/Collo, la presenza di infezione da Papilloma Virus (HPV) è stata individuata come fattore capace di influenzare la prognosi del paziente, sia in termini di risposta alla terapia adiuvante che come espressione della capacità metastatizzante del tumore⁴.

- j) Tutti i tumori della regione Testa/Collo, eccetto i carcinomi differenziati della tiroide, sono classificati indipendentemente dall'età del paziente, dal sesso, dall'assunzione di sostanze favorevoli all'insorgenza della neoplasia, dalle condizioni fisiche e dai fattori ambientali. Alcuni AA.¹ ritengono che i fattori ambientali e propri del paziente (età, sesso, stato fisico...) dovrebbero comunque essere considerati all'interno di un sistema classificativo delle neoplasie, in quanto espressione delle potenzialità di guarigione del paziente, perché in grado di influenzare la risposta alla terapia.

La classificazione TNM, così come è stata concepita, individua quindi gruppi di pazienti con prognosi differenti che necessitano di terapie diverse. Il numero delle categorie deve, quindi, essere necessariamente limitato. La 7° edizione del TNM ha sicuramente ampliato il campo di applicazione della classificazione, inserendo nuovi fattori e nuove categorie per la maggior parte dei tumori solidi, ma per i tumori della regione Testa/Collo vi è ancora la necessità di ampliare le categorie già esistenti con nuovi fattori stadianti. È importante, tuttavia, che venga mantenuta la caratteristica più importante e più apprezzata di questo sistema classificativo: la facilità d'uso e di comprensione.

Bibliografia

1. Head Neck 2010 Dec; 32 (12): 1693-711 "Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer" Takes RP et al.
2. Eur Arch Othorinolaryngeal (2008) 265: 1441-1443 "The future of the TNM staging system in laryngeal cancer: time for a debate" Ferlito A et al.
3. Pathologie 2010 Sep; 31(5): 339-43 "Changes in the TNM classification of head and neck tumors" Weber A et al.
4. Cancer Treat Rev 2009 Nov; 35(7): 639-644 "Challenges for the future modifications of the TNM staging system for head and neck cancer: case for a new computational model?" Manikantan K et al.
5. J Surg Oncol 2008 Jun 15; 97(8): 653-7 "Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical?" Patel SG et al.

**TNM LIMITS IN HEAD AND NECK:
THE PATHOLOGIST POINT OF VIEW**

F.R. Piro

The TNM classification for staging of cancer is a simple, effective and easily understandable way to describe the extent of a tumor. Since its first draft, it has always tried to maintain an appropriate balance between simplicity and ease of comprehension and comprehensibility. The number of revisions that have occurred over the years, from 1977 to the last edition in 2010, brought a definite improvement in the quality and precision of the definition of categories for the classification, but some issues still remain controversial. The classification, in fact, is mainly based on anatomical data, i.e. the actual anatomical extent of cancer in different sites of localization (primary, lymph node metastasis), but there are also many other factors, not purely anatomical, i.e. the neoplastic cells' phenotype and / or the patient's status, that provide prognostic information critical and may predict the value of specific therapies¹. Among the factors affecting the prognosis of the disease should be considered the patient's age, physical condition, the type and degree of tumor differentiation, in addition to the biological properties of cancer cells. According to some authors² the restriction of the TNM classification only anatomical dissemination of cancer research has led to new classification systems, that are considered more advanced than the TNM. Already by the sixth edition, some of these factors were entered in groups of staging, but it is only the seventh edition that anatomical factors entered deeply into the staging, but always refer to limited organ tumors, such as cancer prostate or breast cancer³. This choice has been made in order to maintain a comparability between the data from patients staged according to the previous classification systems and new patients, classified also in consideration of new factors staging.

The problems, however, remain open, because even the new TNM does not take into account biological factors or patient's own tumor, which were widely criticized in the margins of the previous editions. So let's see what are the critical points of the seventh edition of the TNM elements certainly be investigated and developed in the next edition.

- a) The main novelty in this edition of TNM (Part II) is represented by mucosal melanoma, present for the first time and for which the classification has identified a new paragraph. However, this change was not accompanied by real progress in the classifica-

tion of tumors of the region head / neck, because they are always out of a proper classification system the tumors of the external ear and those of minor salivary glands: the external ear tumors are still staged with classifications obsolete, while tumors of minor salivary glands, these being spread throughout the aero-digestive tract, are classified according to place of origin and if the district head / neck according to the classifying parameters reserved for epidermoid carcinoma of the oral cavity.

- b) It have been retained some criteria for the allocation of the category T is absolutely subjective. In carcinoma of the larynx², in fact, the evaluation of the vocal cord mobility or extension of the tumor to one or more of the subsites is unfortunately a clinical observation, which can be more or less confirmed by the evidence of histological neoplastic infiltration (i.e. vocal muscle) and therefore properly classifiable only in patients undergoing surgery.
- c) Apart from thyroid cancer and melanoma of the mucous membranes, which are placed each in a separate paragraph, all tumors of the district head / neck are represented by a mixed group of tumors, among them both for different biological behavior than for onset³. The epidermoid carcinoma, which is the most represented neoplasia, shows different patterns of presentation of the tumor, which influence the course more or less adversely prognostic. Similarly for tumors of the salivary glands, for which there is no separate classification system, despite enormous differences in behavior presented by these tumors, both within the category “tumors of the salivary glands” and against the epidermoid carcinoma, which follow the classification system.
- d) The staging of the lymph nodes of the district head / neck is the most important prognostic factor and more decisive for the subsequent treatment strategy, so the class pN is the one that assigns the final stage⁵. The state pN, however, is based on the number, size and location of metastases and does not take account of certain variables, some very subjective, such as the accuracy in the search of the lymph nodes and the extent of surgical resection, which, if not appropriate, can affect the action stages. Moreover, the definition “extracapsular infiltration of a lymph node metastatic” previously-absent, although it was recognized the prognostic value, has been inserted, but only as a factor descriptor and therefore does not influence the nodal status.

- e) The grading of the tumor has always played an important prognostic significance and is placed among the descriptors factors, but, especially for poorly differentiated tumors, this parameter is still very subjective and susceptible to variability between different observers. Moreover, with current neoadjuvant therapy, the degree of differentiation is no longer so easily recognizable, and it is more useful a system of grading alternatives that take into account the degree of tumor reduction.
- f) Evaluation of the growth pattern of the tumor is an important prognostic indicator and should always be taken into account: a tumor that shows a neoplastic growth pattern of infiltrative type, which may be one of adenoid-cystic carcinoma, will have prognosis different than an epidermoid carcinoma with neoplastic growth front of expansive type. This different behavior is related prognostic, however, not only the characteristics of neoplastic growth, but also to a radical surgery, since in the tumors with infiltrative growth pattern, the excision radical must be wider in order to reach all the margins of neoplastic infiltration.
- g) The histological type of tumors in the region head / neck is not unique. In addition to epidermoid carcinoma, which is the most represented category, there are many other cancers, those of the salivary glands, those of soft tissues and lymphomas, which should be included in a separate classification system, as has been done for the mucosal melanoma.
- h) The role of micrometastases and clusters of isolated tumor cells (ITC) has not yet been clearly defined. This is true both for those cancers where the study of the sentinel lymph node has become a routine (i.e. breast cancer, melanoma), but is even more true for cancers of the region head / neck. According to some authors⁴ would be desirable, however, the introduction of this category, at the time only for purposes of classifying, in order to obtain still further information for the patient's prognosis.
- i) The molecular factors, expression of the biological behavior of cancer, have long been used to predict response to adjuvant therapy in most tumors. Between the tumors of head / neck region, the presence of infection with human papilloma virus (HPV) has been identified as a factor capable of influencing the patient's prognosis, both in terms of response to adjuvant therapy than as an expression of the metastatization⁴.

- j) All tumors in the region head / neck, except the differentiated thyroid carcinomas, are classified regardless of patient age, sex, physical conditions and environmental factors that favor the onset of the tumors. Some AA.¹ believe that environmental factors and the patient's status (age, sex, physical condition ...) should still be considered within a classification system of tumors, as an expression of the potential to heal the patient, because able to influence the response to therapy.

The TNM classification, as it has been conceived thus identifies groups of patients with different prognoses that require different therapies. The number of categories need, therefore, necessarily be limited. The 7th edition of TNM has certainly expanded the scope of the classification by introducing new factors and new categories for most solid tumors, but tumors in the region head / neck is still a need to expand the existing categories with new factors. It is important however, that it maintains the most exclusive and popular characteristic of this classification system: the ease of use and understanding.

Bibliography

1. Head Neck 2010 Dec; 32 (12): 1693-711 "Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer" Takes RP et al.
2. Eur Arch Othorinolaryngeal (2008) 265: 1441-1443 "The future of the TNM staging system in laryngeal cancer: time for a debate" Ferlito A et al.
3. Pathologie 2010 Sep; 31(5): 339-43 "Changes in the TNM classification of head and neck tumors" Weber A et al.
4. Cancer Treat Rev 2009 Nov; 35(7): 639-644 "Challenges for the future modifications of the TNM staging system for head and neck cancer: case for a new computational model?" Manikantan K et al.
5. J Surg Oncol 2008 Jun 15; 97(8): 653-7 "Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical?" Patel SG et al

STAGING OF HEAD AND NECK CANCER: TNM AND BEYOND

S.G. Patel, P.H. Montero

Introduction

The prediction of outcomes of oncologic treatment and prognosis is a fundamental need in the minds of patients and physicians alike. William Halsted, the father of surgical oncology, theorized that cancer progression follows an ordered step-wise process beginning from primary tumor formation to regional lymph node metastasis and then distant metastasis¹. In 1905, Steinhilber in Germany first attempted to clinically stage breast cancer based on Halsted's theory². This simple concept of step-wise tumor progression was widely used in the first part of the twentieth century and has essentially shaped the way we view and comprehend the behavior of a complex disease. It has also influenced the way we diagnose cancer, treat it and predict its course.

The first systematic approach to staging cancer in a consistent way was done at the Institut Gustave Roussy in Paris by Pierre Denoix. Between 1942 and 1952, Dr. Denoix developed a system to stage solid malignancy based mainly on three anatomic characteristics: tumor (T), lymph node spread (N) and distant metastasis (M)³. In 1953, a Special Committee on Clinical Stage Classification established by the International Union against Cancer (UICC) under the leadership of Dr. Denoix accepted the TNM staging system for staging cancer⁴. In 1959, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) was established to "formulate and publish systems of classification of cancer, including staging and end results reporting, which will be acceptable to and used by the medical profession for selecting the most effective treatment, determining prognosis, and continuing evaluation of cancer control measures"⁵. After an initial course that was independent of each other and often contradictory, both organizations have worked in collaboration through the publication of the UICC-AJCC TNM Classification since 1987, and this has helped to standardize the way cancer is staged and results of treatment are reported around the world⁶.

The TNM staging system offers a reliable method to estimate the prognosis of cancer patients based on certain anatomic characteristics of the tumor. Over the last 60 years, the TNM has been widely used to plan treatment, summarize prognostic information, evaluate treatment

results and compare outcomes between institutions around the world⁷. Although the main T, N and M categories remain almost unchanged since their initial conception, the staging system has been periodically fine tuned to incorporate newer anatomical prognostic factors. Examples include more detailed T4 categories for head and neck cancers, the introduction of sentinel lymph node and isolated tumor cells in the N categories of breast cancer^{8,9}; and the depth of invasion, ulceration, and mitotic rate as major T determinants in malignant melanoma¹⁰. Although the original TNM system was based solely on the anatomic extent of the tumor, other non-anatomic parameters related to both the tumor and the host have found their way into the staging paradigm on a periodic basis. Examples of this trend include the incorporation of age and histology into thyroid cancer staging in 1983¹¹; histological grade into soft tissue sarcoma and bone tumor staging in 1988¹²; and serum markers in testicular cancer, gestational trophoblastic tumors and prostate cancer in 1997^{13,14}.

The TNM system is the most widely accepted prognostic system currently used in clinical practice around the world because of its relative simple design and user-friendliness. Despite this popularity, criticism is common about the slow adoption of changes into the TNM staging system. It has been called anachronistic, and its use as the gold standard of cancer staging is accepted as “good enough” rather than optimal¹⁵. Many disadvantages have been highlighted: lack of predictive power, lack of balance and differentiation between groups, failure to account for other tumor and host factors. The majority of this criticism is predicated by the enormous amount of new prognostic information now available to clinicians from radiographic imaging, histopathological examination, immunohistochemical studies, molecular analysis, in addition to patient factors such as comorbidity, lifestyle (tobacco, alcohol, HPV status, HIV infection, EBV status, etc.). The design of the current system unfortunately does not allow for easy addition of additional variables without compromising on its biggest advantage: simplicity and user-friendliness. The challenge facing us now is to find a solution which can strike the ideal balance between complexity and user-friendliness¹⁶.

The Current TNM Staging System

The TNM system is based on the assumption that cancers grow first at the site of the primary tumor, and then spread in a predictable, progressive fashion to regional lymph nodes and, finally, metastasize to distant sites in the body. Based on these three broad categories, patients with

cancer are assigned into distinct categories. The T category (Tis, T1, T2, T3, and T4), N category (N0, N1, N2, and N3) and the M category (M0 and M1) are then combined into different stages that are distinct from each other. Thus, the TNM system uses compartments or “bins” to segregate patients into distinct categories that are used to predict outcome. Each of these bins is then assigned to one of four stage groups which reflect progressively advanced extent of disease, and therefore worsening prognosis. In recognition of the distinct implications of locoregional advanced diseased versus distant metastases in head and neck cancer, recent iterations of the system have stratified the advanced stage IV grouping into Stage IVA (advanced surgically resectable disease), Stage IVB (advanced surgically unresectable disease), and Stage IVC, (advanced distant metastatic disease)¹⁷. Any individual patient can be slotted into a unique “bin” and stage, and therefore every patient should have representation in the bin model¹⁸.

Advantages of the TNM System

The major advantage of the TNM system is its simple design which requires only very basic information about the tumor and its spread. This information can generally be derived largely from clinical examination and radiographic imaging studies. The data points used for staging can be extracted from patient records even by personnel with minimal training and this user-friendliness has been pivotal in its world wide popularity. Ironically, the simplicity of the system is at once its main advantage and also its greatest limitation.

Limitations of the TNM System

The main drawback of the TNM system is its inability to adapt to advances in our understanding of cancer biology and incorporate new prognostic variables as they become available. The rigid “bin” configuration means that any attempts to include new variables or categories would exponentially increase the number of bins, multiply the stages, and make the entire system unwieldy. This would detract from its core advantage of simplicity and user-friendliness. Any increase in the number of bins would also require enough number of patients in each bin in order to maintain the predictive value of the system. Addition of variables would generate changes in the previous system causing upward or downward “stage migration”, requiring a complete redefinition of the staging system

itself^{18,19}. For these mechanistic reasons, changing the current TNM system has not been deemed feasible.

Another limitation is that the main endpoint used by the TNM staging system is overall survival. However, the inclusion of other endpoints such as disease specific survival, local control or regional control are more relevant to assessment of treatment results and differences among therapeutics options¹⁶. Although the TNM system remains a very good tool for estimating prognosis at diagnosis and immediately after the initial treatment of cancer, one of its most important flaws is its inability to use subsequent events in the patient's course for recalibrating prognosis during follow-up. Thus, each patient has an initial TNM stage assigned to them at diagnosis, and the system is unable to take into account the influence of recurrence-free interval on outcome.

Notwithstanding these limitations, before we consider changing a system that has served us so well for several decades, it would be useful to examine the characteristics of an ideal staging system.

Characteristics of an ideal staging system

The characteristics of an efficient and effective staging system have been defined by Groome et al²⁰ as:

1. hazard consistency, or the ability to have internal homogeneity within each group with similar survival for all individual patients included in the group;
2. hazard discrimination: groups should be different in composition and have distinct prognosis;
3. balance: each group and stage should have a similar number of patients;
4. predictive power: the ability to predict an outcome of interest (overall survival, disease-specific survival, etc.).

It is easy to see how addition of prognostic factors to the current TNM system would make it increasingly difficult to maintain homogeneity within each group and at the same time maintain hazard discrimination across groups. The central challenge in improving the staging paradigm is to understand this basic interaction between hazard consistency and hazard discrimination which maintains balance between groups and yet has optimal predictive power.

Outcome prediction models in cancer patients have a similar overarching goal, but are more focused on the individual patient. The advantage of outcome prediction models is that this approach still provides the flexi-

bility for grouping patients based on either certain basic characteristics or on distinctions in outcomes of any particular interest. Burke and Henson¹⁸, in 1993, have described the ultimate goals of any system for cancer outcome prediction as:

1. It should be easy for physicians to use. Ideally, it should have input prompts. It should be available on programmable hand-held calculators, microcomputers, and work stations.
2. It should provide predictions for all types of cancer.
3. It should provide the most accurate relapse and survival predictions at diagnosis and for every subsequent year lived for each patient.
4. It should provide group survival curves, where the grouping can be by any variable, including outcome and therapy.
5. It should accommodate missing data and censored patients and should be tolerant of noisy and biased data.
6. It should make no *a priori* assumptions regarding the type of data, the distribution of the variables, or the relationships among the variables. It should efficiently capture no monotonic phenomena and complex interactions among variables.
7. It should be able to test putative prognostic factors for significance, independence, and clinical relevance.
8. It should accommodate treatment information in the evaluation of prognostic factors.
9. It should accommodate new prognostic factors without changing the model.
10. It should accommodate emerging diagnostic techniques: not only molecular tests, but also new imaging modalities (e.g., endoscopy, computed tomography, and magnetic resonance imaging).
11. It should provide information regarding the importance of each predictive variable.
12. It should be automatic, that is, the model's output should not depend on the operator.

With constant advances in our understanding of the mechanism and biologic behavior of cancer, many of these goals are suddenly becoming more achievable. The ongoing discovery of new information about cancer has fueled an increasing demand among caregivers and patients alike for customized treatment selection and outcome prediction. Commensurate with these trends in cancer discovery, there has also been a trend toward more accurate data collection and better follow up of patients, and an explosion in statistical techniques for analysis and prediction of outcomes. Therefore, we now have a realistic ability to consider changing the conventional TNM staging paradigm.

Do we need to change the staging system?

Contrary to the relative stability in the structure and design of the TNM system, several new prognostic factors have come into common clinical use over the past several decades. The vast majority of these factors have not made their way into the staging system because of the limitations described above, but also because most of these variables do not predict outcome “independently” in multivariate models of prognostication. It is however very clear that cancer is a multidimensional disease. Many of the recognized descriptors of the disease that fail to independently predict prognosis in multivariate statistical analyses do actually work in tandem. Therefore, their exclusion from the staging system and prognostic models could potentially diminish accuracy. Advances in technology now allow consideration that a virtually limitless number of variables can be combined with the conventional TNM paradigm in order to improve accuracy of the prognostic model^{18, 21}. While more detailed conventional anatomic information about the tumor can be easily incorporated, better definitions of subclinical or clinical distant disease are also required⁽²²⁾. Some potential prognostic categories that may be considered for inclusion in a revised staging system are summarized below.

HOST RELATED FACTORS

Demographic factors such as age, gender, race, familial history of cancer, socioeconomic status, lifestyles and habits (tobacco, alcohol and substance abuse) are only a few of the many factors that impact outcomes of treatment²³⁻²⁶. Clinicians regularly use this information in the decision-making process for treatment of patients with cancer. However, with the exception of age of the patient which is used in the TNM staging system for thyroid cancer, none of the other host characteristics have representation in the current staging paradigm. Medical comorbidity is also a significant determinant of outcome, especially overall survival. Patients with significant medical problems may not be capable of receiving treatment equivalent to the ideal situation in healthier patients. Comparing outcomes in patients with head and neck cancer without accounting for the influence of medical comorbidity therefore introduces significant bias in reporting. The behavior of squamous cell carcinoma in patients with genetic and familial syndromes is also different, and an extreme example is the dismal prognosis of patients with Fanconi anemia. Another host related characteristic that has come into prominence recently is the etiologic role of viruses in cancer pathogenesis (e.g., Human Papilloma Virus, HPV for oropharyngeal cancer or Epstein Barr Virus, EBV for nasopharyngeal cancer)^{27, 28}. HPV related oropharyngeal cancer is now recognized to

behave differently from its more traditional tobacco and alcohol related counterpart. Moreover, viruses can also significantly impact the immune status of the host with resultant impact on outcome. The aggressive and explosive course of squamous cell carcinoma in immunosuppressed individuals who have had organ transplantation or HIV infection is a drastic example of the devastating influence of a host characteristic on outcomes, and yet there is no way of accounting for such factors in the current staging system.

HISTOPATHOLOGICAL VARIABLES

Many features of the tumor such as gross characteristics of the tumor (exophytic, endophytic or ulcerative), tumor volume, depth of invasion or thickness, histological subtype (verrucous, basaloid, adenosquamous, etc), microscopic pattern of invasion (invasive front, pushing border or invasive islands), the presence of lymphovascular and/or perineural invasion, and histologic differentiation grade are prognostic factors that have been extensively analyzed but have not been included in the TNM staging system²⁹⁻³¹. The impact of lymph node metastases on prognosis in patients with head and neck cancer is well recognized³². The TNM system accounts for the metastatic burden in lymph nodes by stratifying N stage using the size, number and laterality of involved nodes. The influence of other features of metastatic lymph nodes such as extracapsular nodal spread require additional study and will eventually need to be considered for inclusion into the staging system. The modalities for detection of metastases in lymph nodes are also evolving, and as these methods become more accurate we will need to account for inclusion of micrometastatic nodal disease in the staging system. An example of this dilemma is the detection of submicroscopic melanoma using molecular methods in patients with malignant melanoma who now routinely undergo sentinel lymph node mapping and biopsy. Although our ability to identify nodal disease is improving with advances in radiographic imaging techniques, detailed histopathologic examination of the neck dissection specimen remains the best modality for detection of metastatic disease. It is well recognized that the probability of detecting metastatic nodal disease depends on the level of scrutiny (extent of neck dissection, number of lymph nodes examined, and modalities used to examine the nodes), and therefore the chances of detection of micrometastatic lymph node metastases is highest in patients who undergo elective neck dissection. The concept of lymph node density attempts to address the bias related to level of scrutiny by accounting for the number of metastatic nodes in the total number of nodes dissected at neck dissection. We have shown that lymph node density is superior to N stage status in predicting survival in

patients treated for oral cavity cancer³³. Data such as these will need to be incorporated into staging systems of the future.

BIOLOGICAL AND MOLECULAR MARKERS

With advances in understanding of cancer biology in general, and head and neck cancer in particular, we are now faced with a deluge of information on molecular and genetic predictors of prognosis. Some molecular markers such as the epidermal growth factor (EGFR) have been shown to have prognostic influence in certain situations such as laryngeal cancer^{34, 35}. We now also have an improved understanding of etiopathology of some cancers; human papilloma virus (HPV) infection in oropharyngeal cancer and Epstein-Barr virus (EBV) infection in nasopharyngeal cancer are two prime examples. HPV infection is now considered the major etiologic determinant of oropharyngeal cancer, and specific treatment paradigms are being considered based on the HPV status of oropharyngeal cancers²⁸, as patients who are HPV-positive have a significant better prognosis than HPV-negative patients³⁶. Prognostic data of this nature will have to be incorporated into staging systems in order to maintain relevance of any staging system as our understanding of cancer continues to evolve.

Modifications to the current TNM staging system

Several proposals have been published over the last 20 years to change the current TNM staging system for head and neck cancer. These proposals basically attempt to improve hazard consistency and hazard discrimination mostly by altering the current variables, adding new parameters, or through modifications in stage grouping. The TANIS (T and N integer score) and its successive modifications are good examples of re-working the classic TNM system. Although a slightly better stage distribution and prognostic power have been reported, these staging systems have not found wide spread use. Others have proposed a radical alteration of the entire TNM system including new variables such as host, tumor and biologic factors³⁷. However, the increased complexity of these types of modifications detracts from clarity and user-friendliness thus limiting its clinical applicability.

What are the major hurdles to changing the TNM staging system?

The rigid “bin” configuration of the TNM system is the single most important factor that limits any changes in its structure because addition of new variables would make the system very complicated, destroying its

user friendliness. Moreover, the addition of variables and increasing the number of “bins” would significantly affect the prognostic power of the system by altering internal homogeneity of the groups and hazard consistency of the stages¹⁸. It is for this reason that any major changes in the way we stage cancer requires thinking “outside of the box” and is only achievable using novel technology and tools¹⁶.

Newer Technology and Tools

Several statistical tools such as artificial neural networks and nomograms have been reported widely in the prediction of outcomes³⁸.

Artificial neural networks have been used in computerized decision making for a long time, but have only recently been introduced in clinical practice. This is a non-linear statistical data model that initially was inspired by biological neuronal networks but now uses advanced statistics and signal processing to integrate massive amounts of data. It is a very flexible tool because of its property “to learn”; it uses a set of observations to determine which solution resolves a task optimally³⁹, and incorporates new information in the process. It has been tested in several tumors such as prostate, esophageal, gastric, colorectal, and lung cancer, showing comparable or better results than traditional prognostic models. In head and neck cancer, its utility has been analyzed for the assessment of malignancy in thyroid nodules^{40, 41}, to predict the likelihood of oral cancer based on risk factors, and in laryngeal cancer^{42, 43}. In laryngeal cancer, survival analysis based on neural networks demonstrated results similar to Cox’s model in observed survival prediction⁴³.

Nomograms have appeared in the last 10 years as a competitive alternative to artificial neural networks in prognostication modeling, and have been extensively used and tested. Although the terms nomogram and prediction model are used interchangeably, nomogram denotes the simple graphical representation or calculation device that is based on a statistical prediction model. This is a numeric probability of the occurrence of a clinical event based on a logistic or progression hazard analysis (Cox regression)^{44, 45}.

Nomograms

Iasonos et al have described the process of creation and interpretation of a nomogram⁴⁵. Although the details are not within the scope of this review, this process could be summarized in 5 steps:

1. Identify the patient population: nomograms could be generated from single or multi-institutional datasets, or even from a population based cohort, but the applicability of the nomogram will depend on the similitude between the source population and the subject or population to be analyzed.
2. Define the outcome: the event to be analyzed will define use of the nomogram, i.e., overall survival, disease-specific survival, recurrence free survival, etc.
3. Identify potential covariates: Clinical evidence and data availability will define the prognostic factors that would be incorporated in the nomogram.
4. Construction of the nomogram: the nomogram is based on a formula obtained from a statistical model and correct selection of the predictors. The statistical model could be a logistic regression model, as in the case of a binary outcome not related to time (e.g. result of a biopsy), or a Cox- proportional hazard model, as in the case of censored outcomes that are time-dependent. The predictors are selected according to clinical and statistical significance, with special attention to detect interaction between them or confounder effects.
5. Validation of the model: is essential to assess how well the nomogram will perform when it is used in a new and independent cohort of patients. Validation is performed with different methods (cross-validation, external validation, etc.) and predictive accuracy of the nomogram is expressed through a concordance index.

The purpose of the nomogram would be to predict the probability of an event based on the sum of points or values which depict the individual prognostic power of each of the different variables analyzed by the nomogram. This predictive information is then presented in a user-friendly format in a graphical format or through a computerized interface.

Nomograms in Cancer Staging and Prognosis

Nomograms have been widely tested in a variety of cancers with more than 1000 publications available in the literature. Most of these have been developed for use in prostate cancer, and have focused on various applications such as predicting the probability of cancer in a biopsy, in estimating prognosis before and after treatment, or predicting the risk of loco-regional recurrence⁴⁶. Nomograms have also been widely used for prognostic prediction in sarcoma, melanoma, and pancreatic cancer.

In contrast to these cancers, nomograms have been used only sparingly for head and neck tumors. In 2008, we first reported a nomogram to predict the likelihood of local recurrence after treatment in patients with oral cancer, and assess the need for adjuvant treatment⁴⁷. We have subsequently developed nomograms to predict the risk of cancer in thyroid nodules, and the risk of hypocalcaemia after thyroid surgery^{48, 49}. Others have developed nomograms for selection of treatment in patients with advanced-stage head and neck carcinoma based on factors such as tumor volume and other host variables⁵⁰, and to predict overall survival and local failure in laryngeal patients⁵¹.

Nomograms will likely find wide spread use in cancer prognostication, especially with the availability of good quality data, and increasing sophistication in computing software and technology. However, it is important to understand the limitations of nomograms in clinical use.

Limitations of Nomograms

The most obvious limitation to the acceptance of nomograms in clinical use could be their perceived complexity. The use of a computerized interface in predicting outcomes is a shift in paradigm for clinicians who are accustomed to using a simple non-graphical tabular system for staging and estimating prognosis. The key to successful wide spread acceptance will be to maintain or even increase user-friendliness when developing nomograms so that the statistical complexity and sophistication remains hidden behind the scenes. This will ensure that the user is presented with a very simple graphical interface which is readily accessible in the clinic on a computer screen or mobile device. Nomograms are ideally suited to prediction of outcomes in individual patients based on their own unique characteristics. However the use of this information for comparison of outcomes across “stage groups” of patients will require establishing a range of prognostic scores equivalent to stage grouping in the traditional TNM “bin” system¹⁶.

The sensitivity of a prediction tool in predicting outcomes depends on the number of individual prognostic variables that it is able to incorporate. Therefore, adequate validation is crucial to account for subtle variations in patient populations that may not be apparent on gross comparisons of established prognostic variables^{44, 45}.

Beyond Nomograms: Towards a Modular and Dynamic Staging System

In addition to creating a user-friendly system, the use of computer-based technology also has the advantage of allowing flexibility in the number of variables that can be included in any prediction model. This flexibility would allow a modular design for novel and advanced integration of predictive tools in a manner that was previously impractical. So, it would be possible to retain the currently accepted TNM staging variables as the very basic core around which a more complex, detail oriented prognostication system could be constructed incorporating additional information on host characteristics, non-anatomic tumor parameters, treatment variables and even future advances in molecular biology and genetic characteristics of tumors¹⁶. Unlike the current TNM system, such a modular system could be designed to predict not just survival but any other oncologic or even non-oncologic outcome of interest.

It is well recognized that the risk of some adverse tumor related events such as locoregional relapse decreases with increasing time interval after treatment. Conversely, patients who survive their head and neck cancer may be at increasing risk for developing subsequent primary tumors. Thus, the risk of a particular outcome is not accurately represented by a static number but actually changes dynamically based on many factors. Some of these may include life style issues such as continued smoking or alcohol use. Our current staging paradigm is unable to account for these dynamic influences on probability of survival or disease control. Individualized risk prediction using host, tumor, treatment variables and the event-free survival time after treatment can allow dynamic prediction of risk as the patient progresses along their post-treatment course. Such a tool could prove to be an invaluable resource in designing surveillance protocols for optimal utilization of health care expenditure as the cancer burden increases and more effective treatments widen the cancer survivor pool.

Conclusion

The TNM classification has been fundamental in shaping oncology and cancer prognostication for over more than a half-century. It has been the standard and most widely accepted prognostic system. With improved understanding of the biologic behavior of cancer, the relevance of the traditional anatomic based TNM system has been increasingly challenged. In spite of the realization that some newer prognostic variables merit

inclusion in the staging paradigm, our ability to change the TNM system has been limited by its rigid “bin” configuration. Advances in statistical methodology and computer technology have converged so that we now have the ability to use tools such as nomograms to not only predict outcomes of interest in individual patients, but also compare groups of patients. As we explore this new found freedom, our challenge will be to preserve the fundamental user-friendliness that has been the hallmark of the TNM system and yet have a tool that accurately incorporates all factors that might influence outcomes.

Bibliography

1. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Annals of surgery* 1894;20(5):497-555.
2. Steinhil C. Zur dauerheilung des brustkrebses. *Beitr Z Klin Chir* 1905;47:226.
3. Denoix PF. Tumor, Node and Metastasis (TNM). *Bull Inst Natl Hyg* 1944;1:1-69.
4. Denoix PF. [Note on the possible role of the International Union against Cancer in nomenclature, classification, analytical index, bibliography and documentation]. *Acta Union Int Contra Cancrum* 1952;8(Special No):92-6.
5. AJCC. American Joint Committee on Cancer Mission. <http://www.cancerstaging.org/mission/whatisajcc.html> 2009.
6. Beahrs O, Rubin P, Carr D. Toward a unified TNM staging system. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1977;2(11-12):1185-9.
7. Sobin LH. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2003;21(1):3-7.
8. Gusterson BA. The new TNM classification and micrometastases. *Breast* 2003;12(6):387-90.
9. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003;98(12):2740-1.
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *Journal of surgical oncology* 2011;104(4):379-85.
11. Shaha AR. TNM classification of thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31(5):879-87.
12. Peabody TD, Simon MA. Principles of staging of soft-tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 1993(289):19-31.
13. Lawton AJ, Mead GM. Staging and prognostic factors in testicular cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;17(4):223-9.
14. UICC. TNM History, Evolution & Milestones. 2010.
15. Eggener S. TNM staging for renal cell carcinoma: time for a new method. *European urology* 2010;58(4):517-9; discussion 519-21.
16. Patel SG, Lydiatt WM. Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical? *Journal of surgical oncology* 2008;97(8):653-7.
17. O'Sullivan B, Shah J. New TNM staging criteria for head and neck tumors. *Semin Surg Oncol* 2003;21(1):30-42.
18. Burke HB, Henson DE. The American Joint Committee on Cancer. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer* 1993;72(10):3131-5.
19. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312(25):1604-8.

20. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head & neck* 2001;23(8):613-24.
21. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(19):1408-9.
22. Manikantan K, Sayed SI, Syrigos KN, et al. Challenges for the future modifications of the TNM staging system for head and neck cancer: case for a new computational model? *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):639-44.
23. Jones AS, Beasley N, Houghton D, Husband DJ. The effects of age on survival and other parameters in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx. *Clinical otolaryngology and allied sciences* 1998;23(1):51-6.
24. Arbes SJ, Jr., Olshan AF, Caplan DJ, Schoenbach VJ, Slade GD, Symons MJ. Factors contributing to the poorer survival of black Americans diagnosed with oral cancer (United States). *Cancer causes & control : CCC* 1999;10(6):513-23.
25. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, et al. Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: A multicentric European study. *International Journal of Cancer* 2005;117(6):992-995.
26. Paleri V, Wight RG, Silver CE, et al. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol* 2010;46(10):712-9.
27. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2007;121(8):1813-20.
28. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(6):665-73.
29. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *American journal of surgery* 1986;152(4):345-50.
30. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head & neck* 2002;24(6):513-20.
31. P Oc, Pillai G, Patel S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003;39(4):386-90.
32. Shah JP. Cervical lymph node metastases—diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. *Oncology (Williston Park)* 1990;4(10):61-9; discussion 72, 76.
33. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer* 2009;115(24):5700-10.
34. Maurizi M, Almadori G, Ferrandina G, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1996;74(8):1253-7.
35. Almadori G, Bussu F, Cadoni G, Galli J, Paludetti G, Maurizi M. Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. *Eur J Cancer* 2005;41(5):683-93.

36. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29(32):4294-301.
37. Lydiatt WM, Schantz SP. Biological staging of head and neck cancer and its role in developing effective treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev* 1996;15(1):11-25.
38. Kates R, Schmitt M, Harbeck N. Advanced statistical methods for the definition of new staging models. *Recent Results Cancer Res* 2003;162:101-13.
39. Abbod MF, Catto JW, Linkens DA, Hamdy FC. Application of artificial intelligence to the management of urological cancer. *The Journal of urology* 2007;178(4 Pt 1):1150-6.
40. Tsantis S, Dimitropoulos N, Cavouras D, Nikiforidis G. Morphological and wavelet features towards sonographic thyroid nodules evaluation. *Comput Med Imaging Graph* 2009;33(2):91-9.
41. Lim KJ, Choi CS, Yoon DY, et al. Computer-aided diagnosis for the differentiation of malignant from benign thyroid nodules on ultrasonography. *Acad Radiol* 2008;15(7):853-8.
42. Speight PM, Elliott AE, Jullien JA, Downer MC, Zakzrewska JM. The use of artificial intelligence to identify people at risk of oral cancer and precancer. *Br Dent J* 1995;179(10):382-7.
43. Jones AS, Taktak AG, Helliwell TR, et al. An artificial neural network improves prediction of observed survival in patients with laryngeal squamous carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(6):541-7.
44. Vickers AJ, Cronin AM. Everything you always wanted to know about evaluating prediction models (but were too afraid to ask). *Urology* 2010;76(6):1298-301.
45. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(8):1364-70.
46. Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2003;13(2):111-6.
47. Gross ND, Patel SG, Carvalho AL, et al. Nomogram for deciding adjuvant treatment after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & neck* 2008;30(10):1352-60.
48. Nixon IJ, Ganly I, Hann LE, et al. Nomogram for predicting malignancy in thyroid nodules using clinical, biochemical, ultrasonographic, and cytologic features. *Surgery* 2010;148(6):1120-7; discussion 1127-8.
49. Ali S, Yu C, Palmer FL, et al. Nomogram to aid selection of patients for short-stay thyroidectomy based on risk of postoperative hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(11):1154-60.
50. van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA, et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2004;101(8):1809-17.
51. Egelmeier AG, Velazquez ER, de Jong JM, et al. Development and validation of a nomogram for prediction of survival and local control in laryngeal carcinoma patients

treated with radiotherapy alone: a cohort study based on 994 patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011;100(1):108-15.

torgraf■

Finito di stampare nel mese di Settembre 2012
presso lo stabilimento tipolitografico della **torgraf**
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901
e-mail: stampa@torgraf.it