



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**

Presidente: CLAUDIO VICINI

IL FOLLOW-UP DEI TUMORI MALIGNI DELLA TESTA E DEL COLLO

a cura di

MARCO PIEMONTE

MARIA GABRIELLA RUGIU

torgraf

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO



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

IL FOLLOW-UP DEI TUMORI MALIGNI DELLA TESTA E DEL COLLO

a cura di

**Marco Piemonte
Maria Gabriella Rugiu**

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

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

IL FOLLOW-UP DEI TUMORI MALIGNI DELLA TESTA E DEL COLLO

a cura di

Marco Piemonte e Maria Gabriella Rugiu

SOC ORL

Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine



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

PRESENTAZIONE

Con questo Quaderno di Marco Piemonte e Gabriella Rugiu la AOOI presidia egregiamente un altro importante aspetto della attività oncologica testa collo, quella del follow-up post trattamento. Se da una parte è nozione ben condivisa l'elevato rischio di recidiva per molti dei tumori cervico-facciali, rischio che impone un accurato ed articolato follow-up, è dall'altra parte ugualmente vero che non sono molti i momenti di riflessione in ambito convegnistico o più genericamente scientifico (articoli, studi , etc.) su questo tema. Negli ultimi anni tra l'altro il clima sociale ed economico del nostro paese, l'emergenza delle aggressioni medico-legali alla nostra professione e quella della sostenibilità economica della nostra attività, ha ulteriormente stimolato verso una migliore definizione, in termini di efficacia ed efficienza, del percorso dei controlli oncologici. Quindi, in tal senso, è particolarmente attuale, importante e meritevole l'impegno di tutti i Colleghi che hanno contribuito all'opera. La trattazione, dopo la necessaria introduzione al tema, si apre al panorama delle diverse linee guida internazionali, con dettaglio e analisi critica. Sono poi trattati i differenti aspetti metodologici del follow-up. Segue una discussione analitica per sede, che delinea le peculiarità delle diverse localizzazioni ed istotipi, con i differenti piani di follow-up. La monografia si chiude infine con la disamina degli aspetti più genuinamente organizzativi, da un lato sul versante medico legale e dall'altro su quello della logica ottimizzazione dei percorsi. L'opera rispecchia pienamente, come sempre accade, l'esperienza e, mi sia consentito, il temperamento degli Autori. Tutti i Colleghi chiamati a contribuire per la Loro parte sono specialisti di acclarata fama e competenza, che hanno fornito capitoli di assoluta completezza, serietà e chiarezza. Ma ancora di più mi piace ringraziare Marco e Gabriella per la sapiente ed attenta regia, e soprattutto per la pragmatica esaustiva sobrietà "friulana" che impone a questo Volume una precisa collocazione in tutti gli Ambulatori Oncologici delle nostre Unità Operative, dove soprattutto (ma non esclusivamente) i nostri giovani Collaboratori avranno un immediato e pratico riferimento di consultazione. L'auspicio è quello che i successivi Quaderni AOOI si allineino a questo spirito che interpreta pienamente la mission della nostra Associazione.

Claudio Vicini

AUTORI

Amadei Enrico Maria

U.O. Otorinolaringoiatria

Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Orsola-Malpighi", Bologna

Ansarin Mohssen

Divisione di Chirurgia Cervico-Cefalica

Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Arrigoni Giulia

S.C.D.U. – Dipartimento di Oncologia, Università di Torino

Ospedale "S. Luigi Gonzaga", Orbassano

Barbara Michele

U.O. Otorinolaringoiatria

Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

Brondani Giovanni

S.O.S. di Dpt di Radiologia d'Urgenza ed Emergenza

Dipartimento di Diagnostica per Immagini

Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

Caliceti Umberto

U.O. Otorinolaringoiatria

Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Orsola-Malpighi", Bologna

Camaioni Angelo

U.O.C. Otorinolaringoiatria

Ospedale "San Giovanni-Addolorata", Roma

Caracciolo Alessandra

S.C.D.U. – Dipartimento di Oncologia, Università di Torino

Ospedale "S. Luigi Gonzaga", Orbassano

Cariti Francesco

U.O. Otorinolaringoiatria

Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

Castellucci Paolo

U.O. Medicina nucleare

Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Orsola-Malpighi", Bologna

Cattaneo Augusto

Divisione di Chirurgia Cervico-Cefalica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Chiesa Fausto

Divisione di Chirurgia Cervico-Cefalica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Crosetti Erika

S.C. Otorinolaringoiatria
Ospedale “Martini”, Torino

D’Agostino Giovanni

U.O. Otorinolaringoiatria
Ospedale “G.B. Morgagni-L. Pierantoni”, Forlì

Damiani Valerio

U.O.C. Otorinolaringoiatria
Ospedale “San Giovanni-Addolorata”, Roma

De Benedetto Luigi

Divisione di Chirurgia Cervico-Cefalica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Della Vecchia Laura

Clinica Otorinolaringoiatrica, Università di Varese

De Vito Andrea

U.O. Otorinolaringoiatria
Ospedale “G.B. Morgagni-L. Pierantoni”, Forlì

Fernandez Ignacio Javier

S.C. ORL, Presidio Ospedaliero di S. Vito al Tagliamento
Azienda Ospedaliera “S. Maria degli Angeli”, Pordenone

Maselli Del Giudice Alessandro

U.O. Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Meduri Stefano

S.O.S di Dpt di Radiologia d’Urgenza ed Emergenza
Dipartimento di Diagnostica per Immagini
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Miani Cesare

S.C. ORL, Presidio Ospedaliero di S. Vito al Tagliamento
Azienda Ospedaliera “S. Maria degli Angeli”, Pordenone

Molteni Gabriele

Clinica Otorinolaringoiatrica
Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

Moreschi Carlo

Sezione Dipartimentale di Medicina Legale
Dip. Scienze Mediche e Morfologiche, Università degli Studi di Udine

Palma Stefano

SOC Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Pasquetto Anna Lisa

Servizio di Nutrizione Clinica, SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Pichi Barbara

Divisione di Otorinolaringoiatria
Istituto Oncologico “Regina Elena”, Roma

Piemonte Marco

SOC Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Presutti Livio

Clinica Otorinolaringoiatrica
Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

Rossetto Ciro

SOC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Rugiu Maria Gabriella

SOC Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Sabot Arianna

Sezione Dipartimentale di Medicina Legale
Dip. Scienze Mediche e Morfologiche, Università degli Studi di Udine

Scasso Felice

S.O.C. ORL, A.S.L.3 “Genovese”
Ospedale “P.A. Micone”, Genova

Signor Marco

SOC Radioterapia Oncologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Simone Matteo

U.O.C. Otorinolaringoiatria

Ospedale “San Giovanni-Addolorata”, Roma

Sinopoli Ilenia

U.O.C. Otorinolaringoiatria

Ospedale “San Giovanni-Addolorata”, Roma

Spriano Giuseppe

Divisione di Otorinolaringoiatria

Istituto Oncologico “Regina Elena”, Roma

Stella Raffaella

SOC Otorinolaringoiatria

Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Succo Giovanni

S.C. Otorinolaringoiatria

Ospedale “Martini”, Torino

Tassone Gabriella

U.O. Otorinolaringoiatria

Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Vicini Claudio

U.O. Otorinolaringoiatria

Ospedale “G.B. Morgagni-L. Pierantoni”, Forlì

Viti Claudio

U.O.C. Otorinolaringoiatria

Ospedale “San Giovanni-Addolorata”, Roma

Zecardo Ermelinda

U.O. Otorinolaringoiatria

Ospedale “G.B. Morgagni-L. Pierantoni”, Forlì

Zorzi Stefano

Divisione di Chirurgia Cervico-Cefalica

Istituto Europeo di Oncologia, Milano

INDICE

Presentazione

Claudio Vicini pag. 3

Autori » 5

ASPETTI GENERALI

DEL FOLLOW-UP ONCOLOGICO TESTA E COLLO

Razionale del follow-up oncologico nei tumori della testa e del collo

M. Piemonte » 15

Il follow-up oncologico testa e collo nelle linee guida internazionali

M.G. Rugiu » 27

ASPETTI METODOLOGICI

DEL FOLLOW-UP ONCOLOGICO TESTA E COLLO

Il ruolo dell'endoscopia nel follow-up delle neoplasie cervico-cefaliche

E. Crosetti, A. Caracciolo, G. Arrigoni, G. Succo » 39

Il follow-up con imaging (Ecografia, TC, RM)

S. Palma, S. Meduri, G. Brondani » 53

L'utilizzo della PET-TC

nel follow-up dei tumori testa e collo

U. Caliceti, P. Castellucci, E.M. Amadei » 71

Il follow-up nutrizionale

nei tumori della testa e del collo

A.L. Pasquetto, R. Stella, M.G. Rugiu » 81

Qualità della vita nel follow-up

dei pazienti oncologici della regione testa e collo

C. Vicini, A. De Vito, E. Zecardo, G. D'Agostino » 93

Il follow-up dopo trattamenti integrati

M. Signor, C. Rossetto, M.G. Rugiu » 101

PROBLEMATICHE SPECIFICHE
DEL FOLLOW-UP PER SEDE TUMORALE

Il contributo del TNM al follow-up

dei tumori della testa e del collo

M. Piemonte » 109

Il follow-up nei tumori del cavo orale

C. Miani, I.J. Fernandez » 117

Il follow-up nei tumori della faringe

A. Camaioni, M. Simone,
V. Damiani, I. Sinopoli, C. Viti » 129

Il follow up nei tumori della laringe

L. De Benedetto, A. Cattaneo,
S. Zorzi, M. Ansarin, F. Chiesa » 137

Il follow-up dei tumori naso-sinusal

L. Presutti, G. Molteni » 147

Il follow-up nei tumori delle ghiandole salivari

B. Pichi, G. Spriano » 155

Il follow-up nei tumori della tiroide

M. Piemonte » 163

**Follow up dei tumori cutanei maligni non melanocitici
(NMSC) del distretto testa e collo**

M. Barbara, F. Cariti, A. Maselli Del Giudice, G. Tassone » 181

**Il problema dell'N nel contesto del follow-up
dei tumori della testa e del collo**

F. Scasso » 199

PROBLEMI CORRELATI AL FOLLOW-UP
DEI TUMORI TESTA E COLLO

**Aspetti gestionali e organizzativi
del follow-up oncologico testa e collo**

L. Della Vecchia, S. Palma » 213

**Aspetti e problemi medico legali
del follow-up oncologico testa e collo**

A. Sabot, C. Moreschi » 223

**ASPETTI GENERALI
DEL FOLLOW-UP ONCOLOGICO
TESTA E COLLO**

RAZIONALE DEL FOLLOW-UP ONCOLOGICO NEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

M. Piemonte

Il follow-up dopo terapia primaria rappresenta oggi un tema di profondo interesse in ambito di oncologia della testa e del collo (nota anche con la corrispondente espressione anglosassone “Head and Neck” o “H&N”) per i molteplici ed articolati problemi ad esso collegati e per le importanti ricadute che ne conseguono in ambiti diversi ma tra loro strettamente intercorrelati.

Già da molti anni gli indiscussi progressi in ambito diagnostico e terapeutico, i risultati lusinghieri della terapia oncologica “head and neck” e la conseguente migliore e più lunga sopravvivenza dei pazienti ha via via sollevato problemi sempre nuovi e di non univoca soluzione, con coinvolgimento dei pazienti, di tutti i “caregivers”, delle istituzioni sanitarie e delle Società Scientifiche.

Infatti il follow-up oncologico ottimale, ben lungi dall’essere oggi definito in modo univoco, comprende aspetti complessi e talora contrastanti tra loro tra cui la salute del paziente, il suo stato psicologico, la sua qualità di vita, il monitoraggio clinico delle singole neoplasie, l’osservazione dei risultati terapeutici nel singolo paziente ma anche nelle coorti di pazienti omologhi, l’oculato impiego delle risorse, l’ottimizzazione dei rapporti costo/beneficio nelle diverse accezioni del termine, l’organizzazione e la razionalizzazione dell’assistenza sanitaria^{1,3}.

Certamente l’obiettivo primo della terapia e del follow-up oncologico non può moralmente, deontologicamente e professionalmente prescindere dall’interesse del paziente ad essere curato e seguito nel modo migliore e più completo, con l’esclusivo e preminente obiettivo di proteggere e garantire la sua salute. Tuttavia l’identificazione di un razionale unitario e condiviso del follow-up oncologico nei tumori della testa e del collo non può certamente scaturire da una passiva ed acritica accettazione del concetto semplicistico “tutto, sempre e al massimo livello”, che talora viene invocato come “optimum” non derogabile nell’interesse del paziente oncologico. Come si vedrà nel prosieguo di questa trattazione una simile scelta, filosoficamente condivisibile in un’ottica generica e non attentamente meditata in tutti i suoi aspetti e le sue ricadute, presenta spesso profili importanti di inopportunità, di scarsa utilità se non addirittura di controindicazione etica, umana e pratica^{1,4,5-7}.

La disamina del razionale del follow-up oncologico nei tumori testa e collo deve quindi essere attentamente valutata nei suoi diversi aspetti che, come in molti settori dell'informazione, della scienza e della pianificazione, può essere schematizzata in cinque elementi fondamentali: chi, come, quando, dove, perché.

1. “Chi” è coinvolto nel follow-up oncologico dei tumori della testa e del collo

La risposta più immediata a questa domanda dovrebbe fare riferimento, ovviamente, al paziente e al medico curante (o ai medici curanti).

In realtà, una disamina più attenta della domanda identifica almeno cinque classi di soggetti “interessati”:

- a. il paziente,
- b. i “caregivers” familiari (familiari e congiunti del paziente),
- c. i “caregivers” sanitari (medici specialisti, medici di medicina generale, personale di assistenza),
- d. le istituzioni sanitarie,
- e. le Società Scientifiche.

- a. Il paziente è indiscutibilmente il soggetto con più diretto ed immediato interesse in un follow-up oncologico inerente una neoplasia maligna H&N che ha messo o mette a grave rischio la sua vita, la sua integrità fisica, la sua qualità di vita¹.

Il paziente è quindi il primo e maggiore beneficiario di un corretto ed efficace follow-up oncologico e riveste la posizione di assoluta centralità dell'assistenza oncologica, con legittime aspettative di ottenere dal Servizio Sanitario il meglio dell'assistenza, con tutti i mezzi migliori e nei tempi più corretti.

Allo stesso tempo, tuttavia, il paziente oncologico che ha affrontato e superato la terapia primaria della sua neoplasia con la speranza di una guarigione definitiva o, quantomeno, di una lunga e dignitosa sopravvivenza, è oggi legittimato ad attendersi anche una buona qualità di vita, senza (possibilmente) la schiavitù di un legame continuo e talora ossessionante con le strutture sanitarie e senza l'assillo di un controllo clinico soffocante e talora socialmente e affettivamente disturbante, ove tale rapporto non sia indiscutibilmente necessario ed irrinunciabile per il piano terapeutico.

Non si può infatti negare che un rapporto frequente e troppo stretto con le strutture sanitarie non solo determina una frequente compromissione della qualità di vita familiare e sociale del paziente, che

dopo la terapia primaria del tumore cerca faticosamente di tornare ad una vita “normale”, ma soprattutto rappresenta un costante ed immanente “memento” della malattia neoplastica per il paziente. Recenti studi di psicooncologia e la stessa esperienza clinica quotidiana di chiunque si occupi di oncologia hanno dimostrato che l’approssimarsi di un controllo clinico o strumentale in corso di patologia oncologica determina nel paziente una riacutizzazione di “stress” ed ansia che cresce via via fino al giorno del controllo, salvo poi attenuarsi dopo un esito favorevole dello stesso. Controlli troppo frequenti e ravvicinati si risolvono quindi in un peggioramento della qualità di vita del paziente e del suo stato psicologico. Inoltre, il ricorso non clinicamente e scientificamente motivato ad accertamenti strumentali invasivi (esami radiologici ed endoscopici in primo luogo) espone il paziente a rischi e a possibili conseguenze negative che non debbono essere sottovalutate dal prescrittore e che devono essere attentamente “pesate” nelle indicazioni e nell’utilità.

Ogni “accesso” del paziente alla struttura sanitaria di riferimento rappresenta un’interruzione e una interferenza nella vita quotidiana del paziente in follow-up, soprattutto se tale vita ha potuto riprendere con una buona normalità familiare, professionale, lavorativa e sociale: al disturbo psicologico di questa interferenza si deve spesso aggiungere per il paziente anche una conseguenza sfavorevole sul piano materiale, per “lucro cessante” (giornate lavorative perse da parte del paziente e di eventuali accompagnatori) e per danno emergente (spese di trasporto e di assistenza, rischi generici di viaggio, ecc.).

Da tutto ciò si evince come non sia possibile, anche dal punto di vista del paziente, una semplicistica accettazione di un follow-up “tutto, sempre e al massimo grado”, qualora non si dimostri la reale necessità di un comportamento assistenziale articolato e complesso.

Infine, nel contesto di un follow-up oncologico il paziente dovrà tenere ben presente la possibilità di altre patologie non tumore-correlate, che spesso vengono sottovalutate, ignorate o interpretate impropriamente dal punto di vista eziopatogenetico a fronte della preoccupazione maggiore per la patologia oncologica.

- b. I “caregivers” familiari (familiari e congiunti del paziente) sono spesso figure trascurate in una valutazione generale del follow-up oncologico, mentre nella realtà rappresentano elementi di rilevante importanza.

La presenza dei “caregivers” familiari è oggi riconosciuta come fattore irrinunciabile e non sacrificabile nel processo di “restitutio ad integrum” della vita sociale del paziente e della sua qualità di vita (in termini di riabilitazione e reinserimento), così come del processo assistenziale vero e proprio nel contesto della famiglia e dell’ambiente di vita.

Alcune delle considerazioni esposte nel precedente paragrafo possono essere trasferite pari pari nel contesto delle problematiche dei “caregivers” familiari:

- controlli oncologici troppo stretti e reiterati del congiunto curato per patologia neoplastica accentuano lo “stress” e l’ansia anche nei familiari, sollevando dubbi immotivati di imminente ricaduta o riattivazione della malattia senza alcuna utile ricaduta sulla salute e sulla prognosi del paziente;
- le necessità assistenziali nei follow-up troppo stretti sconvolgono la normale vita familiare e spesso interferiscono (senza reale utilità) anche sulle attività economicamente rilevanti dei familiari e dei congiunti “sani”, spesso già costretti a sopperire a maggiori esigenze del nucleo familiare.

- c. I “caregivers” sanitari (medici specialisti, medici di medicina generale, personale di assistenza) sono generalmente ritenuti i soggetti maggiormente coinvolti nel follow-up oncologico del paziente dopo terapia primaria della neoplasia.

È ovvio che la competenza scientifica e professionale dei “caregivers” sanitari sulla malattia oncologica e le sue conseguenze rende queste figure di importanza centrale nella pianificazione e nella esecuzione del follow-up, ma anche in questo campo le soluzioni e le possibilità di intervento non sono univoche in considerazione delle diverse opzioni organizzative e gestionali che si offrono.

Innanzitutto i “caregivers” sanitari trovano nel follow-up oncologico funzioni e finalità diversificate ma tutte di rilevante importanza per il paziente:

- controllo longitudinale (nel tempo) della malattia neoplastica e diagnosi precoce di possibili recidive/metastasi del tumore primitivo o seconde neoplasie metacrone (nella stessa regione anatomica, in regioni anatomiche diverse ma funzionalmente correlate, in altre regioni anatomiche);
- controllo dell’evoluzione favorevole/sfavorevole del decorso post-terapeutico e accertamento tempestivo dell’insorgenza di problemi anatomo-funzionali correlati alla malattia neoplastica di base e/o ai trattamenti oncologici svolti, caratterizzati da sfa-

- vorevole ricaduta sulle funzioni fisiologiche, sulle prestazioni lavorative e sociali, sulla qualità di vita;
- identificazione della necessità e verifica dei risultati dei programmi riabilitativi in atto, con eventuale impostazione di ulteriori provvedimenti riabilitativi;
 - supporto psicologico e informativo al paziente e ai suoi familiari;
 - diagnostica di eventuali patologie non tumore-correlate che il paziente possa sviluppare nel tempo post-terapeutico oncologico e che possano essere sottovalutate, non riconosciute o impropriamente correlate al tumore.

A queste finalità “patient-oriented” si devono tuttavia associare altre finalità dei “caregivers” sanitari non meno importanti, di ordine scientifico e sociale:

- monitoraggio dell'efficacia terapeutica dei trattamenti effettuati;
- valutazione critica e statistica dei risultati oncologici, per garantire l'adeguatezza e l'adesione alle linee guida oncologiche nazionali e internazionali e l'uniformità degli approcci terapeutici secondo i più avanzati ed efficaci protocolli;
- controllo e oculata gestione dei costi sanitari;
- riduzione/abolizione dei rischi correlati a trattamenti o indagini diagnostiche non necessari.

La distribuzione delle responsabilità e delle competenze di follow-up oncologico tra le diverse professionalità coinvolte sono suscettibili di valutazione critica e di diversa soluzione applicativa.

Infatti l'esperienza clinica e della letteratura è ormai concorde nel riconoscere che l'“optimum” del follow-up oncologico può essere opportunamente raggiunto con la condivisione di responsabilità tra diverse figure professionali, ciascuna delle quali può apportare un contributo di competenza specifica con effetti clinici, psicologici e materiali ben differenziati e da valutare da caso a caso:

- lo specialista oncologo (chirurgo oncologo ORL, radioterapista, oncologo medico) offre certamente la maggiore specializzazione e competenza specifica in ambito di follow-up oncologico, ovviamente gradite e necessarie al paziente ma spesso gravate da alcuni effetti negativi:
 - maggiore difficoltà di rapporto e contatto organizzativo;
 - necessità per il paziente di recarsi in centri specializzati (ospedali, policlinici, ambulatori oncologici specializzati) talora distanti dal luogo di residenza e non sempre di facile e rapido accesso;

- correlazione psicologica negativa tra la prestazione assistenziale e la malattia oncologica del paziente, con insorgenza frequente di “stress” e “stato d’ansia” da attesa della visita e riattivazione periodica del “vissuto” oncologico;
- maggiori costi “sociali” della prestazione (ancorché esente da contribuzione di spesa da parte del paziente oncologico a termini delle disposizioni vigenti del S.S.N.): spese di viaggio e di accompagnamento, interruzione dell’attività lavorativa per il paziente e/o l’accompagnatore, ecc.

Appare quindi evidente che un follow-up ottimale deve temperare le esigenze cliniche oncologiche con la necessità di evitare al paziente effetti negativi non indispensabili.

- Il Medico di Medicina Generale (MMG), per sua stessa natura professionale, rappresenta il “link” più naturale del paziente con il mondo sanitario, è più facilmente e rapidamente contattabile e raggiungibile dal paziente, rappresenta un contatto psicologicamente meno traumatico e non così strettamente “tumore-correlato” per il paziente, conosce più compiutamente le condizioni cliniche generali dello stesso e le sue patologie di base.

Per contro il MMG dispone in genere di minore specializzazione oncologica e spesso non può accedere in prima persona a strumenti e mezzi diagnostici (ad esempio: strumentazioni endoscopiche) proprie dello specialista ospedaliero o extra-ospedaliero.

Anche in questo caso, tuttavia, il MMG deve essere necessariamente coinvolto in un processo di follow-up oncologico per quanto di sua competenza, con la garanzia di poter comunque contare su un rapido contatto di consulenza con gli specialisti che hanno in follow-up oncologico il paziente.

- In tempi recenti è stato sottolineato, soprattutto all'estero, il contributo rilevante del personale sanitario di assistenza non medico (infermieri, infermieri “specializzati”, assistenti sanitari) al follow-up oncologico. Queste figure professionali, soprattutto se formate “ad hoc” e “dedicate” al campo oncologico e in contesti organizzativi ben integrati e sviluppati (ormai istituzionali in alcuni paesi esteri), possono entrare in contatto con diverse modalità (visita a domicilio, contatti telefonici periodici) con il paziente oncologico raccogliendo informazioni utili al follow-up con indiscussa facilitazione organizzativa e sociale per il paziente, senza sfavorevoli reazioni psicologiche e con possibilità di surrogare in parte le prestazioni finora deputate

al contatto medico propriamente detto del medico specialista e del MMG⁸.

Si deduce quindi che il follow-up oncologico può essere diversamente e utilmente diversificato tra diverse figure professionali, con mantenimento o implementazione della sua efficacia clinica e minore impatto psicologico e sociale sul paziente.

d. Le istituzioni sanitarie (ospedali, policlinici, ASL, istituti oncologici, Assessorati alla Salute, Ministero della Salute, ecc.) sono ovviamente interessate al follow-up oncologico dopo terapia primaria non solo nei confronti del singolo paziente, ma più in generale della categoria dei pazienti oncologici per diversi motivi:

- nei confronti del singolo paziente oncologico, le istituzioni sanitarie trovano interesse nell'“end point” del trattamento oncologico, in quanto la salvaguardia della salute del cittadino e la capacità di assicurare cure ottimali per efficienza, efficacia e completezza rappresentano ovviamente la “mission” statutaria delle istituzioni stesse;
- nei confronti della categoria dei pazienti oncologici, le istituzioni sanitarie sono coinvolte sia dal punto di vista organizzativo e gestionale (dovendo garantire la disponibilità di strutture, personale, mezzi adeguati e di “percorsi” diagnostico-terapeutici aggiornati allo stato dell'arte medica), sia dal punto di vista della sostenibilità economica (che in tempi di domanda “infinita” a fronte di disponibilità economiche “finite” richiede necessariamente l'oculata allocazione di risorse e l'utilizzo giustificato e premiante delle tecnologie e delle terapie ad alto costo)^{3,4}.

e. Le Società scientifiche, infine, sono direttamente coinvolte dal punto di vista professionale e scientifico al problema del follow-up oncologico.

Il loro interesse verte principalmente alla valutazione critica dei processi di follow-up oncologico e alla formulazione di linee guida scientificamente motivate e sostenibili.

Gli aspetti oncologici H&N presentano oggi indiscusse caratteristiche di intervento diagnostico-terapeutico e di follow-up di tipo “integrato” tra diverse specialità e diverse professionalità, e questo giustifica l'elaborazione e l'approvazione di linee guida condivise interdisciplinari e talora interprofessionali, cui la buona pratica assistenziale può e deve fare corretto e puntuale riferimento^{9-12,3}.

2. “Come” deve svolgersi il follow-up oncologico dei tumori della testa e del collo

Un follow-up oncologico corretto deve rispondere sia a criteri di “appropriatezza” sanitaria, sia a criteri di scientificità il più possibile condivisi e univocamente riconosciuti a livello nazionale e internazionale, definiti sulla base delle già citate linee guida elaborate dalle Società Scientifiche e corroborati dai dati della letteratura e dalle evidenze scientifiche.

A tal fine, sulla base delle esperienze clinico-casistiche e dei risultati terapeutici (sopravvivenza, incidenza e tempi di insorgenza delle recidive, qualità di vita, tempestività di diagnosi per i secondi tumori, ecc.), è possibile riconoscere sia indirizzi “generali” di follow-up oncologico, sia processi specifici per regione anatomica, per istotipo tumorale, per estensione di malattia.

Le rilevanti differenze che si osservano nel comportamento dei diversi tumori e, soprattutto, nelle singole manifestazioni neoplastiche per ogni paziente possono autorizzare in casi selezionati motivate derive dai comportamenti descritti nelle linee guida, che – come sempre si deve sottolineare – rappresentano indicazione di un ragionato e corretto comportamento ma non possono mai essere avocate come legge assoluta.

In quest’ottica, pertanto, i successivi capitoli di questo Quaderno di Aggiornamento inerenti le problematiche connesse alla “metodologia” e alla “specificità di sede tumorale” prenderanno in esame i singoli indirizzi di follow-up oncologico nelle diverse condizioni cliniche, sulla base delle evidenze in atto della letteratura e delle esperienze clinico-casistiche nazionali e internazionali.

3. “Quando” deve essere programmato il follow-up oncologico dei tumori della testa e del collo

Per definizione il follow-up oncologico dovrebbe prendere avvio pratico dopo la fase di terapia primaria della malattia oncologica, durante la quale la monoterapia o, più frequentemente, la terapia integrata detta direttamente tempi e modi del rapporto tra paziente oncologico e struttura assistenziale.

In realtà la pianificazione del follow-up precede spesso la conclusione della terapia primaria, in quanto sia per motivi clinici, sia per motivi pratici di ordine organizzativo, sia infine per motivi “psicologici” il programma individuale di follow-up viene presentato e concordato anticipatamente con il paziente.

Allo stesso modo del “come”, anche il “quando” assume caratteristiche specifiche per l’istotipo tumorale, le caratteristiche cliniche di sede e di diffusione (T, N, M) della malattia neoplastica, le condizioni del paziente, le modalità di terapia attuata, le esigenze assistenziali e riabilitative, l’organizzazione dell’assistenza sanitaria.

Oltre a dettare la tempistica dei controlli clinici e strumentali, il programma di follow-up potrà definire anche un “end point” temporale oltre il quale gli eventuali controlli potranno essere programmati con intervallo molto ampio e in un’ottica ottimistica di probabile guarigione definitiva della malattia.

4. “Dove” deve svolgersi il follow-up oncologico dei tumori della testa e del collo

La scelta della sede sanitaria di follow-up oncologico può essere unica o differenziata a seconda dei momenti di controllo e dell’organizzazione assistenziale.

Facendo riferimento a quanto sopra esposto nel paragrafo dedicato ai “caregivers” sanitari implicati del follow-up, è possibile identificare diversi momenti di contatto tra il paziente oncologico e l’organizzazione sanitaria che ne ha assunto il controllo periodico e longitudinale dopo terapia primaria.

- L’assistenza oncologica specializzata, che richiede personale con specifiche competenze di settore e strumentazioni di II-III livello, potrà essere svolta in modo ottimale presso le strutture sanitarie maggiori (ospedali, policlinici, istituti oncologici), ove esistano reparti o sezioni dedicate a tale compito, ovvero presso ambulatori oncologici distaccati sul territorio o presso le strutture sanitarie “minori”. La “mission” di tali strutture in ambito di follow-up oncologico è rappresentato dal controllo nel tempo della malattia oncologica vera e propria e delle sue conseguenze patologiche e iatrogene, oltre che dal rilievo tempestivo di possibili problematiche di nuova insorgenza.
- L’assistenza medica generica o “di base” può essere svolta presso l’ambulatorio del MMG, il quale non solo potrà sottoporre a controllo clinico generale il proprio assistito (a lui ben noto in quanto già affidato alle sue cure in tempi precedenti all’insorgenza del tumore), ma potrà rilevare con immediatezza sintomi e manifestazioni sospette di ripresa della malattia tumorale o di sfavorevoli conseguenze della stessa e di pregresse terapie. È evidente che per poter svolgere al meglio la propria funzione assistenziale

di 1° livello il MMG dovrà poter contare su un agevole e rapido canale di contatto operativo e di consulto con le strutture sanitarie “maggiori” o con gli ambulatori di riferimento oncologico e, in particolare, con gli specialisti che in essi operano.

- L'assistenza infermieristica e la raccolta di semplici informazioni cliniche potranno aver luogo anche a domicilio del paziente ad opera di personale infermieristico specializzato, tramite visite “in loco” oppure tramite contatto telefonico. Le informazioni così raccolte dovranno tuttavia essere necessariamente trasmesse al personale medico di riferimento (MMG, specialisti) per l'inserimento in cartella oncologica o in un “database” individuale del paziente costantemente aggiornato.
- L'assistenza riabilitativa delle conseguenze fisiopatologiche e iatrogene della malattia neoplastica e del suo trattamento potrà essere svolta, a seconda dei modelli organizzativi, delle esigenze del paziente e delle possibilità pratiche, presso il domicilio del paziente, presso strutture ambulatoriali territoriali o presso le strutture sanitarie “maggiori”.

Pur in presenza di indicazioni organizzativo-gestionali condivise e diffuse a livello nazionale, è tuttavia evidente che numerosi fattori individuali e locali possono modificare l'organizzazione del follow-up oncologico sulla base dell'offerta, delle disponibilità, delle professionalità e delle necessità presenti nel luogo e nel momento in cui esso si verifica.

5. “Perché” un follow-up oncologico dei tumori della testa e del collo

I precedenti paragrafi hanno certamente descritto in modo ampio e motivato le ragioni che giustificano la programmazione di un follow-up oncologico nei tumori della testa e del collo.

Anche se in letteratura è possibile ancora trovare sostenitori di un follow-up oncologico “open” (cosiddetto “sintomatico” o “self-referred”) sulla base delle richieste, dello stato soggettivo/oggettivo e dei sintomi del paziente, fondato sull'ipotesi che un follow-up pianificato e programmato non sempre consente di perseguire gli scopi preventivi e curativi che gli sono attribuiti, è peraltro vero che l'indicazione a programmare sistematicamente un follow-up oncologico definito incontra oggi il più largo favore tra gli addetti ai lavori.

Sulla base delle attuali indicazioni di letteratura le motivazioni di un follow-up oncologico possono essere così schematizzate:

- controllare longitudinalmente (nel tempo) il paziente oncologico dopo terapia primaria, al fine di evidenziare tempestivamente (e quindi affrontare con altrettanta, ottimale tempestività) eventuali recidive di malattia o problematiche ad essa correlate;
- fornire supporto assistenziale e psicologico al paziente con malattia neoplastica, dopo il trattamento primario;
- garantire al paziente un percorso di riabilitazione e reinserimento sociale rapido ed efficace;
- monitorare l'efficacia e l'efficienza delle cure oncologiche;
- verificare e controllare i risultati delle terapie praticate;
- contribuire al controllo dei costi assistenziali, limitando accertamenti e trattamenti (soprattutto ad alto costo) non giustificati da indicazioni cliniche o scientifiche e garantendo così un oculato impiego delle risorse disponibili non solo del S.S.N., ma spesso anche del paziente stesso;
- garantire la raccolta di dati epidemiologici e statistici utili al miglioramento continuo dell'assistenza e della terapia oncologica sulla base di dati obiettivi di tipo quantitativo e qualitativo.

Conclusioni

Il follow-up oncologico rappresenta oggi un momento irrinunciabile e fondamentale del moderno approccio terapeutico alla malattia neoplastica. Benché le modalità ottimali di follow-up non possano ancora essere definite in modo univoco, la costante disamina della letteratura e delle esperienze clinico-casistiche nazionali ed internazionali ha permesso di identificare con ampia condivisione della comunità scientifica linee guida e protocolli di follow-up per i diversi tumori e per le diverse sedi tumorali che coniugano la massima efficacia clinica con un efficace controllo degli aspetti organizzativi, gestionali ed economici.

Anche in questo campo clinico ed assistenziale, la costante rivalutazione epicritica e il continuo aggiornamento di linee-guida e protocolli, anche alla luce delle continue e più recenti innovazioni tecniche e scientifiche in ambito oncologico, consentirà di garantire un supporto sempre più adeguato ed esaustivo ai cittadini affetti da patologia neoplastica.

Bibliografia

1. Harrison LB, Sessions R, Hong WK. Head and Neck Cancer: A multidisciplinary approach. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London, 2009.
2. Manikantan K, Dwivedi RC, Sayed SI, et al. Current concepts of surveillance and its significance in head and neck cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:576-82.
3. Vargas GM, Sheffield KM, Parmar AD, et al. Physician follow-up and observation of guidelines in the post treatment surveillance of colorectal cancer. *Surgery* 2013;154:244-55.
4. Balduzzi R. L'appropriatezza in sanità: il quadro di riferimento legislativo. In: Falcitelli N, Trabucchi M, Vanara: Rapporto Sanità 2004. L'appropriatezza in sanità: uno strumento per migliorare la pratica clinica. Il Mulino Ed., Bologna, 2004.
5. Earle CC, Neville BA. Under use of necessary care among cancer survivors. *Cancer* 2004;101:1712-19.
6. Van Hezewijk M, van den Akker ME, van de Velde CJ, et al. Costs of different follow-up strategies in early breast cancer: a review of the literature. *Breast* 2012;21:693-700.
7. Virgo KS, Paniello RC, Johnson FE. Costs of posttreatment surveillance for patients with upper aerodigestive tract cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:564-72.
8. Kimman ML, Bloebaum MMF, Dirksen CD, et al. Patient satisfaction with nurse-led telephone follow-up after curative treatment for breast cancer. *BMC Cancer* 2010;174-183.
9. AIOCC-AIRO-AIOM: Tumori della testa e collo: Algoritmi Diagnostico-Terapeutici AIOCC-AIRO-AIOM – Versione 2 (aprile) 2012 – www.radioterapiaitalia.it
10. National Comprehensive Cancer Network NCCN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head & Neck Tumors – Version 2.2013 – www.nccn.org
11. Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale (SIOeChC-F): Linee guida diagnostiche e terapeutiche delle neoplasie del cavo orale. *Argomenti Acta Otorhinol Ital* 2007;I:55-70.
12. Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale (SIOeChC-F): Linee guida sul “Cancro della Laringe” – *Argomenti Acta Otorhinol Ital* 2008;II:33-49.

IL FOLLOW-UP ONCOLOGICO TESTA E COLLO NELLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

M.G. Rugu

Introduzione

L'aumento progressivo del numero dei pazienti in remissione completa dopo trattamento per tumore maligno della testa e del collo rende sempre più necessaria una corretta pianificazione del follow-up, con precisa definizione delle sue modalità, organizzazione e risorse impiegate.

Con il termine di follow-up in campo oncologico si fa riferimento al periodo di tempo successivo alla fine del trattamento durante il quale il soggetto è sottoposto a controlli periodici, attraverso visite mediche e esami strumentali, al fine di diagnosticare precocemente la presenza di recidiva di malattia loco-regionale, di metastasi a distanza o di secondo tumore. Oltre a questo obiettivo primario, il follow-up presenta degli obiettivi secondari rappresentati dalla valutazione e presa in carico delle sequele/tossicità tardive dei trattamenti, dal supporto emozionale e psicologico al paziente, dal counseling e educazione a stili di vita corretti (abolizione di fumo e alcool, adeguata nutrizione, ecc.) e non ultimo dalla raccolta dei dati indispensabili alla valutazione dell'efficacia dei protocolli terapeutici utilizzati. Prendendo in considerazione solo l'obiettivo primario, l'efficacia del follow-up si concretizza in primo luogo se esiste un rischio rilevante che la malattia in questione si ripresenti o si presenti una neoplasia metacrona nello stesso distretto o in altri organi, e in secondo luogo se è disponibile un trattamento più efficace e meno tossico per trattare la ripresa della malattia nel caso essa venga diagnosticata precocemente a paziente asintomatico rispetto al caso in cui venga diagnosticata alla comparsa dei sintomi, con comprovati vantaggi in termini di morbidità e di mortalità. Il primo punto è ampiamente dimostrato considerata l'elevata tendenza a recidivare dei tumori testa e collo, in particolare nei primi due anni dopo la fine del trattamento^{1,2}, mentre il secondo punto risulta ancora controverso. A questo proposito in letteratura vengono riportati risultati ampiamente discordanti: Boysen et al. su un gruppo di 661 pazienti trattati per carcinoma della testa e del collo seguiti nel tempo con visite ogni 2-3 mesi per i primi due anni e ogni 3-4 mesi per i successivi 3 anni hanno evidenziato una miglior sopravvivenza nei pazienti in cui la recidiva era stata diagnosticata sulla base dell'insorgenza di sintomatologia (61% dei pazienti con recidiva) rispetto a quelli

in cui la diagnosi era stata effettuata durante la visita programmata in assenza di sintomatologia³. Anche il recente studio danese di Pagh et al. su un gruppo di 619 pazienti in regolare follow-up secondo le linee guida del Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) dopo trattamento per neoplasia testa e collo, ha messo in evidenza una bassa percentuale di recidive riscontrate mediante le visite programmate (25%) rispetto a quelle evidenziate grazie alla comparsa di sintomatologia⁴. Al contrario Kissun et al. hanno riportato che su 278 pazienti trattati per carcinoma del cavo orale o dell'orofaringe la diagnosi di recidiva, identificata in 54 pazienti, era stata eseguita nella maggior parte dei casi grazie alle visite programmate in assenza di sintomi riferiti dai pazienti⁵. Al di là di questi dati discordanti, la prova della reale efficacia del follow-up si potrebbe avere solo da uno studio prospettico randomizzato su pazienti stratificati per sede/stadio del tumore e tipo di trattamento, che confrontasse tra un braccio di pazienti sottoposti a visite periodiche programmate con un braccio di controllo costituito da pazienti sottoposti a controllo clinico e strumentale solo alla comparsa dei sintomi, avendo come end-point finale dello studio la mortalità. Il problema è che nella pratica uno studio di questo tipo non è realizzabile in quanto necessiterebbe di un numero di pazienti estremamente elevato per raggiungere una significatività statistica, e presenterebbe delle problematiche di tipo etico difficilmente sormontabili.

Nonostante la scarsità di evidenze, la necessità di un follow-up clinico è attualmente riconosciuta universalmente, mentre quello che attualmente è ancora carente è l'uniformità nelle modalità di realizzazione del follow-up; tale difformità è presente sia tra specialisti diversi coinvolti nell'attuazione del follow-up (chirurghi, oncologi medici, radioterapisti, ecc.), con il rischio di sovrapposizioni di visite e di indagini strumentali, sia tra strutture sanitarie e sedi geografiche diverse; il risultato è che nella pratica clinica la programmazione del follow-up viene proposta spesso senza una logica accettabile e condivisa^{6,7}. In particolare i punti che restano a tutt'oggi maggiormente controversi riguardano la durata del follow-up, l'intervallo di tempo ideale tra i controlli e quali tests diagnostici utilizzare in un'ottica di efficacia e di razionalizzazione delle limitate risorse economiche al momento disponibili.

Le linee guida

In aiuto a queste criticità a partire dagli anni '90, sono state formulate raccomandazioni, comprese nell'ambito di linee guida oncologiche, per la programmazione di schemi di follow-up, basate sulla valutazione del

rischio di sviluppare una recidiva (attraverso l'analisi dei dati retrospettivi di follow-up), su considerazioni di costo-efficacia e sulle reali possibilità di trattare con intento curativo i pazienti che sviluppano una recidiva. A tutt'oggi tuttavia non esistono linee guida standardizzate ed universalmente accettate; le raccomandazioni relative al follow-up, più o meno dettagliate a seconda dei casi ed inserite per lo più nel contesto più ampio di linee guida generali relative alla diagnosi e al trattamento dei tumori testa e collo, variano spesso da Paese a Paese con discrete differenze di opinione e di applicazione pratica; alcune poi forniscono indicazioni generali applicabili a tutti i tumori testa e collo, mentre altre descrivono modalità di follow-up diverse per ogni singola sede neoplastica, tra queste ultime ricordiamo le linee guida italiane AIOCC AIRO AIOM⁸.

Nel 1996 le prime linee guida relative al follow-up dei tumori testa e collo sono state proposte dalla American Society for Head and Neck Surgery (ASHNS) in collaborazione con la Society of Head and Neck Surgeons (SHNS)⁹, attualmente riunite in un'unica società, la American Head and Neck Society (AHNS); queste linee guida raccomandano una media di 28 visite e 5 radiografie del torace da effettuarsi nei primi 5 anni dopo la fine del trattamento, mentre per ulteriori esami strumentali le indicazioni variano a seconda della sede del tumore. Nel 2001 vengono pubblicate le linee guida inglesi della British Association of Head and Neck Oncologists (BAHNO)¹⁰, che pongono indicazione ad eseguire una visita di controllo ogni 4-8 settimane per i primi 2 anni, ogni 3 mesi durante il terzo anno, ogni sei mesi durante il quarto e il quinto anno, e in seguito una visita una volta all'anno. Più recentemente le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹¹ suggeriscono un controllo ogni 1-3 mesi nel primo anno, ogni 2-4 mesi nel secondo anno, ogni 4-6 mesi dal terzo al quinto anno e in seguito una volta all'anno.

Lo schema della periodicità delle visite di follow-up indicata dalle principali linee guida internazionali è riportata nella Tab. 1; dall'osservazione di questa tabella si evince come le indicazioni tra le diverse linee guida siano grosso modo sovrapponibili sia per quanto riguarda la durata del follow-up fino a cinque anni e successivo termine, come nel caso delle linee guida olandesi (dedicate esclusivamente ai carcinomi della laringe)¹², o deintensificazione delle visite, sia per quanto riguarda lo schematismo temporale dei controlli, che prevede un'alta frequenza di visite nei primi due anni, correlata alla più elevata incidenza di recidive in questo spazio temporale, e riduzione della frequenza delle visite negli anni successivi.

Meno omogenee e meno precise risultano invece le indicazioni relative agli accertamenti radiologici da utilizzare nel corso del follow-up. Le linee guida dell'NCCN pongono indicazione all'esecuzione di un'indagine radiologica senza specificare quale, entro 6 mesi dal termine del tratta-

	ASHNS⁹	BAHNO¹⁰	NCCN¹¹	FSO¹³	DHNS¹²
Anno 1	1-3 mesi	4-8 sett.	1-3 mesi	2 mesi	2 mesi
Anno 2	2-4 mesi	4-8 sett.	2-4 mesi	3 mesi	3 mesi
Anno 3	3-6 mesi	3 mesi	4-6 mesi	4 mesi	4 mesi
Anno 4	4-6 mesi	6 mesi	4-6 mesi	6 mesi	6 mesi
Anno 5	4-6 mesi	6 mesi	4-6 mesi	6 mesi	6 mesi
Anno>5	1 anno	1 anno	6-12 mesi	1 anno	nessuna

Tab. 1: Frequenza delle visite di follow-up.

mento, per gli stadi avanzati di tumori di oro-ipofaringe e laringe, e successivamente solo alla comparsa di segni o sintomi sospetti. Genericamente anche le altre linee guida concordano sull'esecuzione di un esame radiologico finalizzato alla valutazione del risultato terapeutico, specie dopo trattamenti integrati radio-chemioterapici, da utilizzare anche come dato basale di confronto con esami successivi, a una distanza dal termine del trattamento non inferiore ai 2 mesi. In seguito la prescrizione di indagini radiologiche viene riservata ai casi in cui è presente un sospetto clinico di recidiva o la valutazione clinica risulta difficile o poco attendibile, applicando quindi uno schema di follow-up definibile come "poco aggressivo"¹²⁻¹⁴. Tendenzialmente le linee guida non esprimono indicazioni specifiche riguardo a quale indagine radiologica eseguire; un'eccezione è rappresentata dalle linee guida della British Association of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery che sottolineano la superiorità dell'MRI e della PET rispetto alla TC nella capacità di evidenziare precocemente recidive sul T e/o sull'N¹⁵. L'ecografia del collo viene espressamente citata esclusivamente dalla linee guida francesi che la considerano indicata nei tumori di cavo orale e orofaringe T1/T2 non sottoposti a trattamento del collo, per il controllo dei linfonodi laterocervicali¹². Riguardo al ruolo della PET la maggior parte delle linee guide concordano nella indicazione alla sua esecuzione come esame di secondo livello, ma non entriamo nel merito specifico di questo argomento in quanto già ampiamente trattato in un altro capitolo del presente volume.

Per quanto riguarda la diagnosi di metastasi a distanza o secondi tumori, la maggior parte delle linee guida suggeriscono l'esecuzione di una radio-

grafia del torace una volta all'anno^{10,14} (due volte nel corso del primo anno secondo le linee guida francesi)¹², questo nonostante vi siano evidenze che tale esame è in realtà scarsamente sensibile nell'identificazione delle lesioni neoplastiche polmonari¹⁵, ma la sua semplicità, non invasività e basso costo lo rendono un esame di facile accessibilità. Le linee guida inglesi raccomandano una strategia di screening "adeguata" nei confronti della possibilità di sviluppo di metastasi e secondi tumori, mentre l'NCCN si limita a raccomandare l'imaging del torace secondo quanto clinicamente indicato, un atteggiamento quest'ultimo quindi basato sulla categoria di rischio del singolo caso di sviluppare una metastasi o un secondo tumore (sede e stadio del tumore, tipo di trattamento eseguito, persistenza di abitudini voluttuarie).

Tutte le linee guida concordano sul fatto che i markers tumorali non siano di nessuna utilità nel follow-up dei tumori testa e collo, al contrario di ciò che si verifica per i carcinomi della tiroide.

L'importanza degli aspetti del follow-up non strettamente oncologici è sottolineata dalla maggior parte delle linee guida. Le linee guida della British Association of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery rimarcano l'importanza di un "setting" adeguato e di un team multidisciplinare dedicati al follow-up, team che dovrebbe comprendere figure quali il logopedista, il nutrizionista, il "clinical nurse specialist", con il ruolo chiave di intermediario tra paziente e suoi famigliari e team curante¹⁵. L'NCCN aggiunge tra le raccomandazioni di follow-up indicazioni rilevanti a proposito della valutazione e della riabilitazione della funzione deglutitoria e fonatoria, del counseling per la sospensione del fumo e dell'abuso di alcolici, oltre a sottolineare la necessità di valutazione stomatologica con periodicità variabile a seconda della sede del tumore, evidenziando quindi un'attenzione particolare non solo al risultato oncologico ma anche alla qualità di vita del paziente¹¹. Le linee guida francesi elencano in modo ancora più completo tutti gli obiettivi non oncologici del follow-up, aggiungendo a quanto già suggerito dall'NCCN il trattamento del dolore, la valutazione della funzionalità della spalla negli esiti di svuotamento laterocervicale, il controllo del peso e la presa in carico nutrizionale quando necessario, il monitoraggio della funzione respiratoria e cardiologica, il sostegno psicologico e/o l'appoggio ad associazioni di volontariato o gruppi di autoaiuto o comunque tutto ciò che può contribuire al reinserimento del paziente nell'ambito lavorativo, familiare, sociale¹². Non deve essere poi dimenticato il controllo periodico della funzionalità tiroidea soprattutto nei pazienti sottoposti a radioterapia: il dosaggio del TSH viene raccomandato ogni 6-12 mesi dall'NCCN¹¹, ogni 12 mesi dalle linee guida francesi¹², e a 1, 2 e 5 anni dalle linee guida EHNS-ESMO-ESTRO¹⁴.

Conclusioni

Se quanto fin qui schematicamente riportato è ciò che indicano le linee guida e che dovrebbe pertanto corrispondere in linea teorica al follow-up “ideale”, nella pratica la pianificazione del follow-up difficilmente può prescindere dalle esigenze specifiche del singolo soggetto, sulla base di sede e stadio del tumore al momento della diagnosi, del tipo di trattamento intrapreso e relative sequele, e delle caratteristiche proprie del paziente (età, comorbidità, stato psichico-emozionale, situazione familiare, economica, sociale, ecc.), oltre ai fattori logistici-ambientali.

Uno studio americano del 2005 relativo al follow-up dei tumori di mammella, colon, polmone, endometrio e prostata ha evidenziato quanto frequentemente le indicazioni delle linee guida relative al follow-up vengano nella pratica quotidiana “under” o “overused”. In altre parole se una quota di pazienti viene regolarmente sottoposta al minimo di controlli previsto dalle linee guida, vi è una discreta percentuale di essi che non è sottoposto ad alcun tipo di controllo, ad esempio quasi due terzi dei soggetti trattati per carcinoma del colon, e viceversa una discreta percentuale di pazienti viene sottoposta ad esami non indicati dalle linee guida o ad esami indicati ma ad una frequenza temporale più elevata rispetto alle indicazioni. Inoltre l'aderenza alle linee guida tende a ridursi significativamente con il passare del tempo rispetto al termine del trattamento¹⁶. Sebbene a tutt'oggi non esistano studi analoghi relativi specificatamente ai tumori testa e collo, è verosimile che i dati relativi al follow-up di questi tumori potrebbero essere simili. Le ragioni di questa limitata aderenza alle linee guida non sono del tutto chiare; la prima causa potrebbe essere la mancanza di indicazioni univoche da parte delle linee guida stesse: a tutt'oggi non esiste infatti uno schema di follow-up univoco, con evidenze di superiore efficienza rispetto ad altri nell'individuazione precoce delle recidive neoplastiche, con conseguenti ricadute positive sulla mortalità dei pazienti¹⁸. Inoltre si può presumere che il medico si trovi spesso nell'incertezza tra la necessità da una parte di soddisfare le esigenze del paziente (bisogno di informazione, di rassicurazione e di tempo a lui dedicato) e dall'altra di rispondere al sistema che impone di ridurre al massimo il dispendio di risorse. Infine una quota di discordanza dipende dalle situazioni contingenti, che vanno dalla compliance del paziente ai controlli, alle variazioni nella disponibilità di risorse locali, personali e strumentali¹⁹, alle difficoltà organizzative legate spesso alla mancanza di un unico referente del follow-up, con frequente ridondanza di visite e di richieste di accertamenti²⁰.

L'ideale sarebbe che venissero individuate delle categorie di rischio di ripresa di malattia, che insieme all'analisi delle possibilità di efficacia di

un eventuale trattamento di recupero, consentissero di inserire il singolo paziente in schemi di follow-up personalizzati “leggeri” o “intensivi”²¹.

In conclusione i punti essenziali che si ricavano dall’analisi delle indicazioni fornite dalle principali linee guida relative al follow-up dei tumori testa e collo sono i seguenti:

- il follow-up dei pazienti trattati per neoplasie della testa e del collo è parte integrante del piano di cura, e deve essere proseguito per almeno 5 anni; oltre tale termine è indicato in casi selezionati;
- la frequenza delle visite di controllo è elevata nel primo e secondo anno dal termine del trattamento, periodo in cui è massimo il rischio di sviluppo di recidive, e viene in seguito deintensificata in modo progressivo;
- i dati anamnestici e l’obiettività clinica (associata alla valutazione endoscopica) rappresentano il nucleo centrale della visita di follow-up;
- l’esecuzione di una indagine radiologica (TC, MRI o PET) deve essere eseguita dopo trattamenti integrati 2 o 3 mesi dopo il termine del trattamento ed è indicata per la valutazione dei risultati del trattamento stesso e per fornire un dato basale utile come confronto per i successivi controlli;
- gli esami radiologici successivi sono riservati ai casi in cui è presente un sospetto clinico di recidiva o in casi particolarmente a rischio di recidiva o di difficile valutazione obiettiva;
- la ricerca di metastasi a distanza e/o secondi tumori deve essere sistematica soprattutto per il polmone, e viene effettuata mediante esecuzione di un’indagine radiologica (radiografia o TC) ogni 12 mesi;
- il paziente deve sempre comunque essere adeguatamente educato al riconoscimento precoce dei segni e sintomi “sospetti”;
- gli aspetti non strettamente oncologici del follow-up sono di fondamentale importanza, soprattutto per quanto riguarda la valutazione e la presa in carico delle sequele tardive dei trattamenti, in quanto esse influenzano in modo significativo la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

1. De Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:934-9.
2. Lester SE, Wight RG. "When will I see you again?" Using local recurrence data to develop a regimen for routine surveillance in post-treatment head and neck cancer patients. *Clin Otolaryngol* 2009;34:546-51.
3. Boysen M, Lövdal O, Tausjö J, et al. The value of follow up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1992;28:426-30.
4. Pagh A, Vedtofte T, Lynggaard CD, et al. The value of routine follow-up after treatment for head and neck cancer. A National survey from DAHANCA. *Acta Oncol* 2013;52:277-84.
5. Kissun D, Magennis P, Lowe D, et al. Timing and presentation of recurrent oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and awareness in the out-patient clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006;44:371-6.
6. Johnson FE, Johnson MH, Clemente MF, et al. Geographical variation in surveillance strategies after curative-intent surgery for upper aerodigestive tract cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1063-71.
7. Paniello RC, Virgo KS, Johnson MH, et al. Practice patterns and clinical guidelines for posttreatment follow-up of head and neck cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:309-13.
8. Linee guida multidisciplinari AIOCC AIRO AIOM. Tumori della testa e del collo. Algoritmi diagnostico terapeutici. Versione 2.2012. www.aiom.it
9. Clinical Practice Guidelines Task Force. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of cancer of head and neck. Pittsburgh, Pa: The American Society for Head and Neck Surgery, and Arlington, Va: Society of Head and Neck Surgeons; 1996.
10. British Association of Head and Neck Oncologists. Practice care guidance for clinicians participating in the management of head and neck cancer patients in the UK. Drawn up by a consensus group of practising clinicians. *EJSO* 2001;27(Suppl A):S1-S17.
11. National Comprehensive Cancer Network NCCN; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head & Neck Tumors. – Version 2.2013 – www.nccn.org
12. French ORL Society Task Force. Posttreatment surveillance of adults with squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Fr ORL* 2005;89:128-35.
13. Kaanders JHAM, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch National guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol* 2002;63:299-307.
14. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):v184-v186.
15. Simo R, Homer J. Follow-up of Head and Neck Cancers. In: British Association of Otolaryngology Head and Neck Surgery Task Force: Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition, 2011. p. 335-9.

16. Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol* 2003;32:107-9.
17. Lafata JE, Simpkins J, Schultz, et al. Routine surveillance care after cancer treatment with curative intent. *Medical Care* 2005;43:592-9.
18. Manikantan K, Khode S, Dwivedi RC, et al. Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. *Cancer Treat Rev* 2009;35:744-53.
19. Joshi A, Calman F, O'Connell M, et al. Current trends in the follow-up of head and neck cancer patients in the UK. *Clinical Oncology* 2010;22:114-8.
20. Numico G. Gli interventi di "follow-up". In: 5° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. Roma, 16-19 maggio 2013.
21. Digonnet A, Hamoir M, Andry G, et al. Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1569-80.

**ASPETTI METODOLOGICI
DEL FOLLOW-UP ONCOLOGICO
TESTA E COLLO**

IL RUOLO DELL'ENDOSCOPIA NEL FOLLOW-UP DELLE NEOPLASIE CERVICO-CEFALICHE

E. Crosetti, A. Caracciolo, G. Arrigoni, G. Succo

La stadiazione endoscopica rappresenta senza dubbio l'esame più importante e sensibile del percorso diagnostico delle neoplasie del distretto cervico-cefalico. Tuttavia svolge un ruolo altrettanto rilevante anche nel percorso di follow-up delle stesse.

Le strategie diagnostiche adottate nel follow-up dei tumori maligni cervico-cefalici non sono state sistematicamente analizzate, così come per le neoplasie di altri distretti del corpo umano.

Gli scopi di un adeguato programma di follow-up in un paziente sottoposto a trattamento (chirurgico/radiochemioterapico) per una neoplasia testa-collo sono innumerevoli. Innanzitutto identificare precocemente eventuali recidive di malattia o secondi tumori, al fine di adottare adeguate strategie terapeutiche non necessariamente demolitive. In secondo luogo valutare le possibili sequele a lungo termine dei trattamenti primitivi ed eventualmente porre in atto misure terapeutiche per le stesse con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita del paziente. Infine garantire un'adeguata riabilitazione ed un supporto psicologico non solo al paziente, ma anche ai familiari.

Tutto ciò deve integrarsi con il concetto di *health cost assessment* sempre più preponderante nella nostra realtà sanitaria, con la necessità, da un lato, di razionalizzare le risorse economiche a disposizione, garantendo al contempo un adeguato programma di screening, cura e follow-up.

Le armi a nostra disposizione

FIBROSCOPIO FLESSIBILE TRANSNASALE

Il rinofaringolaringoscopio flessibile¹ è ormai divenuto di uso comune nella pratica ambulatoriale otorinolaringoiatrica. Generalmente presenta diametro di 3,2-4,2 mm e lunghezza 30 cm (lunghezza peraltro sufficiente qualora si voglia esplorare anche il tratto cervicale della trachea) e possibilità di angolazione in due direzioni (da un lato fino a 180°).

Durante l'indagine il paziente è seduto di fronte all'esaminatore, che rimane in posizione eretta. Prima di introdurre lo strumento nella cavità nasale e raggiungere il rinofaringe, può risultare utile eseguire un'accurata preparazione locale (nasale ed orofaringea) con anestetico + vaso-costrittore, per desensibilizzare la mucosa.

Generalmente si procede dalla fossa nasale più ampia, facendo scivolare lo strumento lungo il pavimento della fossa nasale e, qualora sia presente uno sperone osteocartilagineo settale, passando tra il turbinato inferiore e medio.

Giunti a livello delle coane e del rinofaringe, si ispezionano le pareti laterali e posteriore rinofaringee, gli ostii tubarici, le fossette del Rosenmuller, quindi si procede, facendo curvare il fibroscopio per il passaggio dell'istmo velofaringeo. In questa fase si chiede al paziente di respirare attraverso le fosse nasali, al fine di far rilasciare il velo.

Quindi si procede osservando la laringe ed invitando il paziente a respirare e fonare. Con delicatezza si avvicina la punta dello strumento al piano glottico, in modo da eseguire un esame dettagliato delle false corde, delle corde vocali, dei ventricoli di Morgagni, dei seni piriformi.

Chiedendo al paziente ad inspirare profondamente, previa accurata desensibilizzazione faringea con anestetico locale + vasocostrittore, si può procedere con la punta dello strumento oltre il piano glottico, al fine di valutare il cono ipoglottico ed il tratto cervicale della trachea.

Invitando, poi, il paziente a tirare fuori la lingua, si procede ispezionando la regione delle tre pliche e le vallecule glosso-epiglottiche.

Infine, per meglio visualizzare i seni piriformi, ma soprattutto l'area retrocricoidea, si può invitare il soggetto ad eseguire la "manovra del trombettiere", ovvero soffiare, come fosse una tromba, nella camicia di una siringa, che al momento opportuno viene occlusa dall'infermiere. Con questo metodo il paziente letteralmente "gonfia" i seni piriformi, ma soprattutto distende la mucosa della regione retrocricoidea, consentendo una migliore osservazione delle stesse.

È indubbio che la fibroscopia flessibile transnasale offre numerosi vantaggi:

- possibilità di esecuzione nel paziente allettato o comatoso,
- possibilità di esecuzione nel paziente con intenso gag reflex,
- possibilità di esecuzione anche in bambini molto piccoli,
- possibilità di visualizzazione del piano glottico, anche in caso di epiglottide ribattuta o ripiegata a "ferro di cavallo".

Tuttavia, sebbene gli strumenti flessibili attualmente di uso comune vengano costantemente perfezionati e, di norma, sia possibile ottenere immagini delle vie aero-digestive superiori (VADS) senza difficoltà, le immagini ottenute mediante fibre ottiche flessibili non sono così nitide e luminose, come quelle ottenute con i telescopi rigidi angolati.

IL VIDEOENDOSCOPIO FLESSIBILE TRANSNASALE

L'introduzione del videolaringoscopio flessibile transnasale ha consentito di superare i principali limiti qualitativi, prima descritti, del rinofa-

ringolarinoscopio flessibile. Il microchip, di cui è dotato sull'estremità distale, consente di ottenere immagini ad elevata definizione, sia per nitidezza che per fedeltà ai colori naturali. Ne rappresenta, tuttavia, il punto di debolezza, poiché estremamente delicato e pertanto spesso soggetto a lesioni iatrogene involontarie. Attualmente il videoendoscopio flessibile transnasale non risulta ancora associabile alla tecnologia HDTV per ragioni tecniche dovute alla miniaturizzazione del microchip distale situato all'estremità dello strumento (attualmente disponibile solo per la gastroendoscopia flessibile transorale e per la endoscopia flessibile transrettale). In termini pratici ciò significa che attualmente la videoendoscopia flessibile transnasale laringea è possibile solo in modalità ad alta qualità, completa di funzione NBI, ma senza i benefici dell'HDTV.

TELESCOPI RIGIDI

I telescopi rigidi² sono costituiti da lenti cilindriche tipo Hopkins, all'interno delle quali è incorporato un diaframma che permette di limitare il campo visivo a livello dei suoi bordi in modo da conservare una migliore fedeltà di immagine.

Generalmente le ottiche rigide presentano un dispositivo per la messa a fuoco e la variazione della dimensione dell'immagine. Possono avere una visione diretta (utile nell'ispezione del cavo orale/orofaringe) od angolata (70°, 90°, 120°), utile soprattutto nella valutazione endoscopica della laringe. Nel caso di utilizzo di telescopio angolato a 90°, si chiede al paziente di affondare bene nella sedia da visita, portarsi leggermente in avanti, mantenendo il capo eretto. Può essere utile che l'esaminatore rimanga seduto, alla stessa altezza del paziente.

Nel caso, invece, in cui si impieghi un telescopio rigido angolato a 70°, il paziente deve mantenere la testa iperestesa, mentre l'esaminatore rimane in piedi.

L'utilizzo del diverso tipo di angolazione dell'ottica è una questione di preferenza ed esperienza dell'esaminatore. Le ottiche angolate a 70° attualmente sul mercato sono meno voluminose (Ø 5 mm) e pertanto meglio tollerate dal paziente. Prima di procedere all'indagine, è importante un'accurata preparazione del soggetto: spruzzare l'anestetico spray inizialmente sul velo pendulo, quindi, tirando la lingua ed invitando il paziente ad inspirare, ripetere la somministrazione.

È consigliabile introdurre l'ottica di lato, ruotata di 90° per evitare di sporcare la lente; poi orientarla adeguatamente una volta in sede.

Utile risulta anche appoggiare il fusto del telescopio sulla base lingua e premere su di essa, in modo da poter osservare con completezza il piano glottico, compresa la commessura anteriore.

I telescopi rigidi forniscono immagini di qualità e di definizione ottime. I colori appaiono naturali. Si ottiene una visione d'insieme della base lingua, oro-ipofaringe e laringe (in particolare del piano glottico). Ciò fa sì che le ottiche rigide rappresentino lo strumento ideale per l'esecuzione della stroboscopia.

Sistemi di enhancement ottico

NBI

L'NBI ovvero "Visione a Banda Ristretta", è un innovativo sistema di tecnologia ottica che utilizza un doppio filtro che seleziona esclusivamente due lunghezze d'onda pari a 415 e 540 nm, corrispondenti alla luce blu e alla luce verde.

L'NBI^{3,4,5,6} si basa sul principio della profondità di penetrazione della luce: la luce blu, a banda ristretta, caratterizzata da una lunghezza d'onda breve (415 nm), è in grado di penetrare la mucosa in modo da evidenziarne la vascolarizzazione superficiale. Il filtro blu, inoltre, corrisponde al picco di assorbimento dello spettro di emoglobina, così evidenziando l'immagine dei vasi capillari a livello della superficie mucosa. In tal modo lesioni mucose superficiali, che potrebbero sfuggire ad una normale valutazione endoscopica in white light, possono essere identificate, grazie alle loro caratteristiche di vascolarizzazione neoangiogenetica.

La tecnica dell'NBI combina le potenzialità di due metodiche:

- capacità di magnificazione ed *image processing*, proprie della videoendoscopia,
- valutazione del contenuto mucoso di emoglobina mediante variazione delle caratteristiche spettrometriche della luce d'illuminazione, ottenuta attraverso un filtro ottico.

Da un punto di vista tecnico, il sistema NBI impiega un videoendoscopio, in cui è possibile la commutazione da white light in NBI, mediante un pulsante posto sul manipolo dello strumento. Nella suddetta modalità un filtro ottico consente di produrre una luce con lunghezza d'onda compresa fra 400 e 430 nm (centrata su 415 nm), che penetra la mucosa in modo da evidenziarne la vascolarizzazione superficiale.

Le potenzialità dell'NBI sono ancor più amplificate se si impiega un sistema di telecamera ad alta definizione (HDTV), capace di fornire un segnale 4,26 volte superiore rispetto ai sistemi tradizionali.

Questo nuovo strumento diagnostico endoscopico è stato ampiamente impiegato a livello delle vie aerodigestive inferiori (albero tracheobron-

chiale, esofago, stomaco, ampolla duodenale, colon, retto), mentre esistono sino ad ora soltanto pochi studi sull'impiego dell'NBI in ambito delle VADS.

Il valore aggiuntivo dell'NBI è stato indagato anche nella ricerca delle neoplasie a primitività ignota o nel follow-up delle neoplasie cervico-cefaliche (Fig. 1a-b).

In pazienti con linfonodi metastatici a primitività ignota, Hayashi e coll.⁷ hanno identificato la sede del tumore primitivo in 16 pazienti (10 ipofaringe, 6 orofaringe) su 46 già sottoposti a TC, RMN, PET, EGDS e laringoscopia con esito negativo.

Sakai e coll.⁸ hanno riportato un incremento della detezione di lesioni a primitività ignota dal 40% con luce bianca e posizione del capo neutra al 71% con l'NBI combinato a manovre specifiche (torsioni del capo, manovra di Valsalva, posizione di Killian).

Una delle caratteristiche più interessanti dell'NBI è inoltre la sua elevata specificità, se comparata ad esempio all'Auto-Fluorescenza (AF). Nonaka e Saito⁹ hanno evidenziato la possibilità di distinguere i patterns NBI caratteristici delle lesioni infiammatorie e neoplastiche.

La capacità di discriminare i quadri endoscopici "veri positivi" dai "falsi positivi" è sicuramente fortemente condizionata dall'esperienza dell'operatore, che può essere acquisita con un processo di apprendimento relativamente breve (circa 6 mesi nella nostra esperienza).

I "falsi positivi" sono generalmente rappresentati da quadri di flogosi cronica e mucosite in esiti di pregressa radioterapia (Fig. 2), in cui è presente un diffuso aumento di densità ed un'iperplasia dei vasi capillari, senza tuttavia la caratteristica netta demarcazione nei confronti della mucosa circostante^{10,11,12}. In questo ambito clinico l'NBI conferma un valore aggiuntivo con una SE, SP, VPP, VPN ed AC rispettivamente del 100%, 98%, 92%, 100% e 98%¹³.

Pertanto l'endoscopia biologica ed in particolare l'NBI-HDTV, a fronte di un minimo impegno economico aggiuntivo rispetto all'endoscopia standard e di un prolungamento dei tempi di esecuzione dell'esame, offre un guadagno diagnostico nella detezione precoce delle recidive delle neoplasie del distretto cervico-cefalico, incrementando significativamente la possibilità di una chirurgia conservativa di recupero con conseguente miglioramento dei risultati funzionali e della qualità di vita del paziente.

ENDOSCOPIA AD AUTOFLUORESCENZA

L'endoscopia ad autofluorescenza rappresenta uno strumento non ancora applicato estensivamente per la diagnosi precoce e lo staging delle neoplasie delle vie aero-digestive superiori.



Fig. 1a: Endoscopia indiretta NBI con videoendoscopia in paziente affetto da carcinoma squamoso dell'orofaringe (base lingua): immagine endoscopica pre-trattamento.

Fig. 1b: Stesso paziente: immagine endoscopica NBI in corso di follow-up a distanza di 60 giorni dal termine del trattamento à si apprezza la completa scomparsa della malattia (reperto confermato dall'imaging).

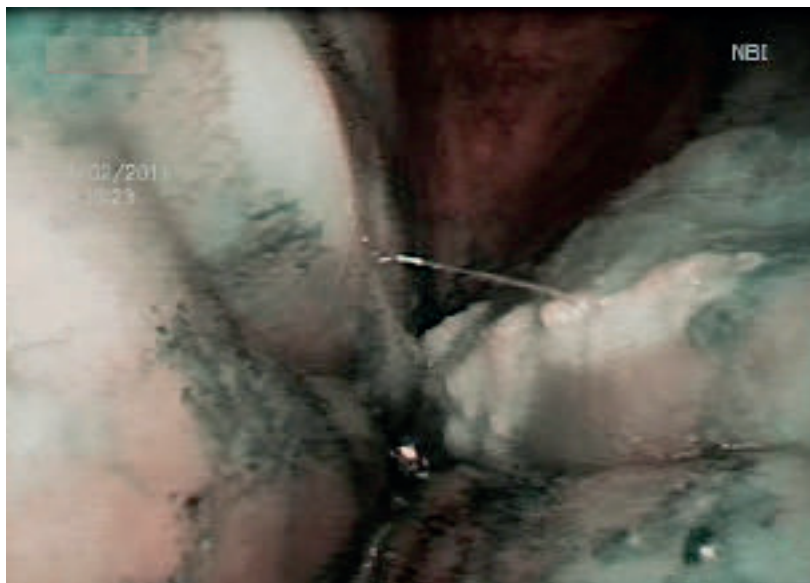


Fig. 2: Endoscopia indiretta NBI con videoendoscopia in paziente precedentemente sottoposto a radioterapia esclusiva per T1a glottico → è presente un diffuso aumento di densità ed un'iperplasia dei vasi capillari, senza tuttavia la caratteristica netta demarcazione nei confronti della mucosa circostante.

Il principio fisico alla base di questa metodica è il fatto che i tessuti biologici umani contengono, in quantità variabile, molecole note come *fluorofori endogeni* (porfirine, NADH, flavine, fibre collagene, fibre elastiche), in grado, qualora assorbano onde elettromagnetiche, di incrementare la propria energia interna, passando in uno stato eccitato. Lo stato di eccitazione è per definizione instabile ed ha una vita media molto breve (10^{-9} - 10^{-8} secondi). Tali molecole hanno pertanto la tendenza a ritornare in uno stato di riposo. Ciò avviene in parte dissipando calore (*conversione interna*), in parte attraverso la liberazione di fotoni (*fluorescenza*). Questi ultimi rappresentano l'emissione di fluorescenza che, secondo la legge di Plank, è caratterizzata da una frequenza inferiore ed una lunghezza d'onda maggiore rispetto a quella propria della radiazione eccitante^{14,15,16}.

Il grado di fluorescenza dei tessuti biologici umani dipende essenzialmente da tre fattori:

- contenuto tissutale dei fluorofori endogeni;
- struttura architettonica tissutale: lo spettro di autofluorescenza dei tessuti è la risultante degli spettri dei suoi componenti; pertanto dipende dalla struttura morfologica e dalla distribuzione spaziale dei costituenti tissutali;

- caratteristiche della luce di stimolazione: il fenomeno della fluorescenza avviene con onde elettromagnetiche eccitanti aventi una lunghezza d'onda compresa fra 370 e 410 nm, in grado di far compiere alle molecole sopra descritte una delle possibili transizioni energetiche.

Il fenomeno dell'autofluorescenza fu osservato per la prima volta nel 1924 da Policard¹⁷. Tuttavia solo nel 1984 Alfano et al.¹⁸ evidenziarono la possibilità di distinguere i tessuti normali da quelli neoplastici, sfruttando il principio fisico della fluorescenza.

Negli ultimi 15 anni sono stati condotti numerosi studi per definire le caratteristiche di fluorescenza dei tessuti umani (apparato urinario, digerente, respiratorio)^{19,20}.

Allo stato attuale ciò che è emerso è il fatto che la sola spettroscopia di fluorescenza, se non associata ad un device che “traduca” in immagini le caratteristiche del fenomeno stesso, ha un potenziale diagnostico ed applicativo limitato.

Pertanto, per sfruttare appieno le potenzialità clinico-diagnostiche dell'endoscopia ad autofluorescenza, è necessario disporre di:

- telecamera 3CCD ad elevata risoluzione, color charge cupled device,
- sorgente luminosa xenon, con possibilità di commutazione in tempo reale dalla modalità ad autofluorescenza a quella luce bianca,
- sistema ottico costituito da telescopi rigidi a lenti cilindriche (diametro 5 mm, lunghezza 24 cm) con visione diretta ed angolata a 0°, 30° e 70°, dotate di commutatore per filtro ad autofluorescenza.

La curva di apprendimento risulta abbastanza semplice ma sussiste, specie in laringoscopia indiretta, la necessità di evitare tutte le condizioni che tendono ad “oscurare” la visione dell'AF.

Recentemente è stata introdotta anche per l'AF la possibilità di accoppiamento con la tecnologia HDTV, limitante di questa metodica fino ad alcuni anni or sono.

Un valore aggiunto dell'AF è la possibilità di visualizzare lesioni non visibili con l'endoscopia standard durante il follow-up nella ricerca di neoplasie a focus ignoto.

Un limite dell'AF, osservato da molti Autori^{21,22,23} è senza dubbio l'elevato numero di falsi positivi correlata a diversi fattori, quali la presenza di emorragie sub-epiteliali post-traumatiche, edema e/o tessuto di granulazione secondario a processi infiammatori acuti o cronici, e/o tessuto cicatriziale in esiti di pregressi trattamenti. Inoltre la cheratinizzazione epiteliale, associata ad un aumento di fluorescenza, può determinare un

incremento dei falsi negativi, non consentendo la valutazione delle atipie cellulari degli strati profondi.

Ciò che impatta negativamente sulla sensibilità e sulla specificità dell'autofluorescenza, relativamente al potere di dirimere fra lesioni benigne e lesioni displastiche/neoplastiche sono i seguenti aspetti:

- **Ipercheratosi-leucoplachia** → dimostrano un campo di intensissima autofluorescenza che si presenta di colore bianco/rosso molto brillante. La presenza di tessuto displastico/neoplastico sottostante può determinare un viraggio della tonalità al rosso più scuro/marrone chiaro.
- **Lesioni caratterizzate da anormale iperplasia** → determinano una riduzione della normale fluorescenza, con vari gradi di viraggio del colore da verde brillante a bleu violetto.
- **Lesioni ipervascolarizzate, laringiti croniche e lesioni con sovra infezione batterica** → possono determinare riduzione dell'autofluorescenza rispetto ai tessuti normali.
- **Cicatrici, esito di pregressi trattamenti chirurgici e la pregressa radioterapia** → determinano una riduzione di autofluorescenza simile a quanto rilevato per lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche (Fig. 3).

Un ulteriore limite dell'endoscopia indiretta con telescopio rigido a paziente vigile nel follow-up di neoplasie maligne laringee è rappresentato dalla corretta valutazione dell'intera regione sottoglottica e dalla quota (seppur minima) di pazienti in cui, per ragioni anatomiche o per spiccata reattività all'esame, non è possibile raggiungere un'obiettività soddisfacente.

Alla luce del numero notevole di strumenti e di possibili esami oggi disponibili resta indubbiamente difficile identificare il gold standard procedurale per un adeguato follow-up delle neoplasie maligne cervico-cefaliche. È altresì noto il rischio relativo (7-10%) di una seconda neoplasia sincrona o metacrona in pazienti con diagnosi di carcinoma delle VADS. Tale elevata prevalenza, specie a carico della via digestiva (esofago) e della via respiratoria (polmone) impone particolare attenzione diagnostica nel tentativo di ridurre interventi chirurgici inutili (presenza contestuale di una seconda neoplasia a prognosi nettamente peggiore), pianificare trattamenti combinati su entrambe le neoplasie o, nel caso di una lesione precancerosa sincrona, di pianificare un trattamento in grado di modificarne la storia naturale.

Non vi è dubbio che, nell'ottica di semplificare l'approccio, sia da preferire un unico esame, in grado di visualizzare interamente le vie aeree

e le vie digestive, eseguito con paziente vigile e collaborante, preparato con anestesia locale e medicazione pre-anestetica. L'impiego di un vide-
oendoscopio, diametro 5,1 mm lunghezza 60 cm, canale operativo da 2,1 mm, mono CCD ad alta qualità, dotato di sistema NBI, consente di valutare aree che risultano più oscure agli esami eseguiti per via trans-orale, quali il petiolo, i ventricoli laringei e l'ipoglottide. Tuttavia la qualità dell'immagine risulta inferiore a quella ottenuta in laringoscopia indiretta con telescopio rigido 70°, segnatamente nella dimensione (più piccola e

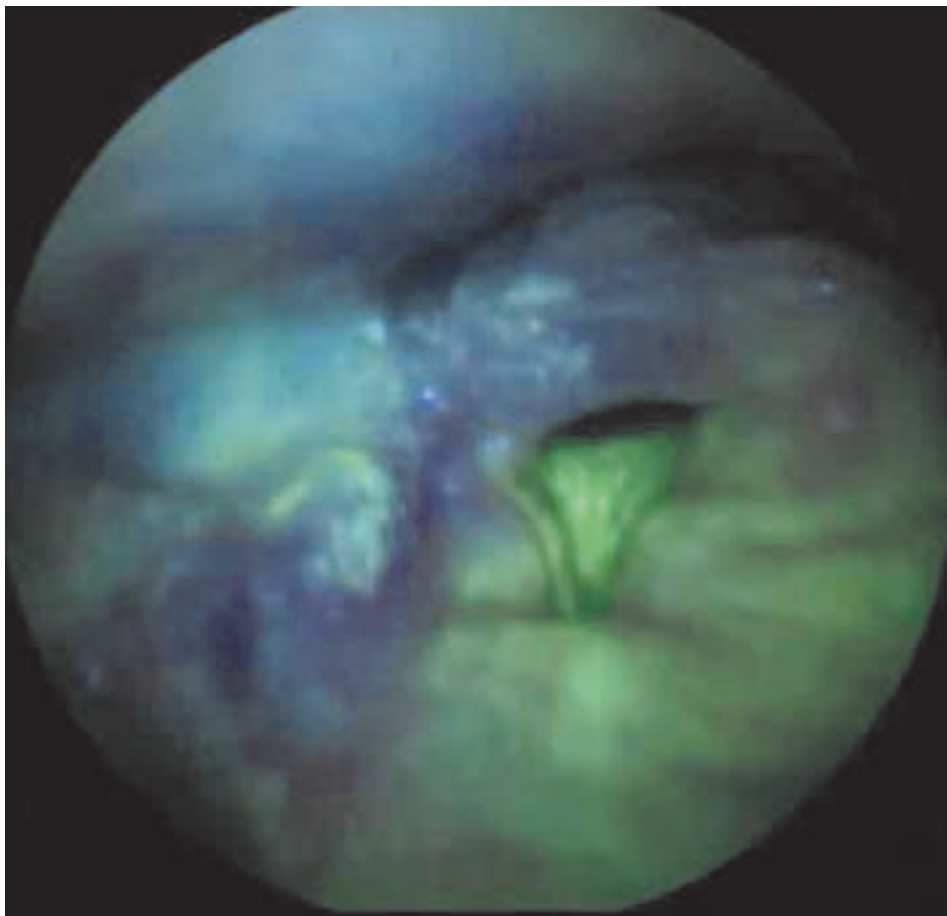


Fig. 3: Endoscopia indiretta ad autofluorescenza con telescopio rigido 70° in paziente precedentemente sottoposto ad intervento chirurgico di resezione con laser CO2 di carcinoma squamoso della plica ariepiglottica destra + RT post-operatoria ed attualmente con quadro di micosi → si apprezza un ridotta fluorescenza nella sede della pregressa neoplasia (falso positivo → prelievi biotici multipli in microlaringoscopia diretta sono risultati essere negativi per recidiva di malattia).

minor visione d'insieme), nel colore (minor corrispondenza cromatica) e nella valutazione delle fini alterazioni di motilità cordale.

La possibilità di raggiungere la lesione sospetta in prossimità (poiché il microchip è localizzato in punta al videoendoscopio) rappresenta letteralmente una "protesi intelligente" dell'occhio dell'operatore, giungendo a contatto della mucosa.

Il sistema NBI, poi, da un lato mette in risalto le alterazioni periferiche alla lesione, consentendo di valutare i cosiddetti limiti reali della stessa; dall'altro evidenzia le alterazioni "di campo" all'interno dell'organo esaminato.

Infine, il videoendoscopio permette l'esecuzione di una tracheobroncoscopia e, terminato l'esame dei distretti respiratori, l'esame delle vie digestive superiori e dell'esofago. È possibile ottenere un'ottima visualizzazione dei seni piriformi e dell'area retro-cricoidea facendo eseguire al paziente la manovra del trombettiere. Per proseguire correttamente l'esame dell'esofago sino al cardias è necessario insufflare aria nel canale operativo, che può essere effettuato con una comune "pompetta" connessa al medesimo.

La recente introduzione del videoesofagogastroscoPIO nasale da 5 mm, dotato di NBI, canale operativo da 2 mm, possibilità di insufflare, movimento up-down +120°/-150° consente una buona stadiazione e follow-up delle neoplasie maligne cervico-cefaliche, permettendo di escludere la presenza di eventuali secondi tumori tracheo-bronchiali ed ipofaringo-esofagei nel corso di un solo esame.

Il reale ostacolo a tutto ciò è rappresentato dai pazienti con scarsissima compliance all'indagine endoscopica in anestesia locale, soggetti eretistici e facilmente impressionabili.

Inoltre sotto il profilo anatomico-patologico risultano difficili da campionare correttamente lesioni caratterizzate da un'abbondante componente cheratinizzante/verrucosa e lesioni estremamente piccole.

Bibliografia

1. Remacle M, Lawson G. Esplorazione della laringe. *Encycl Mèd Chir I-20-635-A-10*, pp. 1-12.
2. Piazza C, Dessouky O, Peretti G, et al. Narrow-band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008;28:49-54.
3. Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, et al. Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrow band imaging. *Laryngoscope* 2006;116:650-4.
4. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, et al. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:409-14.
5. Muto M, Nakane M, Katade C, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101:1375-81.
6. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, et al. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:446-51.
7. Hayashi T, Muto M, Hayashi R, et al. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:537-41.
8. Sakai A, Okami K, Ebisumoto K, et al. New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 2010;120:1779-83.
9. Nonaka S, Saito Y, Oda I, et al. Narrow-band imaging endoscopy with magnification is useful for detecting metachronous superficial pharyngeal cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:264-9.
10. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1566-72.
11. Piazza C, D. Cocco, F. Del Bon, et al. Narrow Band Imaging and High Definition Television in the endoscopic evaluation of the upper aero-digestive tract cancer. *Acta Otorhinolaryngol* 2011;31:70-5.
12. Lin YC, Watanabe A, Chen WC, et al. Narrow-band imaging for early detection of malignant tumors and radiation effect after treatment of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:234-9.
13. Katada C, Tanabe S, Koizumi W, et al. Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2010;42:185-90.
14. Saetti R, Derosas F, Silvestrini M, et al. Efficacy of autofluorescence videoendoscopy in the diagnosis of laryngeal lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:181-5.
15. Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, et al. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope* 2002;112:488-93.
16. Arens C, Dreyer T, Glanz H, et al. Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:71-6.

17. Policard A. Etude sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood. Comptes Rendues Hebdomadaires des Séances Mémories la Société Biologie ses Filiales 1924;91:1423-4.
18. Alfano R, Tata D, Cordero J. Laser induced fluorescence spectroscopy for native cancerous and normal tissue. IEEE J Quant Electron 1984;20:1507-11.
19. D'Hallewin M, Bezdetnaye L, Guillemin F. Fluorescence detection of bladder cancer: a review. Eur Urol 2002;42:417-25.
20. Freyen A, Glanz H, Lohmann W, et al. Significance of autofluorescence for the optical demarcation of field cancerisation in the upper aerodigestive tract. Acta Otolaryngol 1997;117:316-9.
21. Otto KJ, Hapner ER, Baker M, et al. Blinded evaluation of the effects of high definition and magnification on perceived image quality in laryngeal imaging. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006;115:110-3.
22. Hagiike M, Phillips EH, Berci G. Performance differences in laparoscopic surgical skills between true high-definition and three-chip CCD video systems. Surg Endoscop 2007;21:1849-54.
23. Crosetti E, Pilolli F, Succo G. A new strategy for endoscopic staging of laryngeal carcinoma: multistep endoscopy. Acta Otorhinolaryngol Ital 2012;32:175-81.

IL FOLLOW-UP CON IMAGING (Ecografia, TC, RM)

S. Palma, S. Meduri, G. Brondani

1. Introduzione

In questo capitolo si tratterà dell'impiego della diagnostica per immagini con ecografia, tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) nel follow-up dei tumori di testa e collo.

Tali strumenti di indagine possono essere utilizzati nel follow-up in diversa combinazione tra loro o in modo sistematico secondo algoritmi diagnostici, oppure alla *"demand"* ovvero su richiesta del clinico qualora vi sia il sospetto di una recidiva loco-regionale. Infatti l'obiettivo principale del follow-up oncologico è la detezione precoce e tempestiva di una recidiva loco-regionale, di metastasi o di seconde primitività al fine di intraprendere una possibile cura di salvataggio.

Scopo del presente capitolo è:

- fornire il razionale per la richiesta degli esami più appropriati al contesto clinico,
- indicare la scelta degli esami da eseguire di *"routine"* a scadenza fissa,
- illustrare i fondamenti per la corretta interpretazione degli esami.

Lo studio radiologico nel follow-up di un paziente sottoposto a trattamento chirurgico e/o chemio-radioterapico per un tumore testa collo presenta alcune difficoltà interpretative dovute all'inevitabile sovrvertimento delle strutture anatomiche conseguenti al trattamento. Alcuni di questi aspetti devono essere tenuti ben presenti sia da parte del radiologo sia da parte dello specialista otorinolaringoiatra rispettivamente per una corretta interpretazione degli esami e per una motivata e circostanziata indicazione alle indagini.

2. Cosa deve sapere il radiologo

Sia il trattamento chirurgico che il trattamento radioterapico associato o meno alla chemioterapia comportano modificazioni sia dei piani anatomici che dei tessuti. Anche se il radiologo non può avere un'approfondita conoscenza delle tecniche della chirurgia oncologica testa-collo e

otorinolaringoiatrica, deve saper interpretare le modificazioni anatomiche determinate in particolare dalla chirurgia. Per i dettagli tecnici e le relative interpretazione radiologiche per sedi si rinvia ai capitoli specifici. Ci si limita qui a illustrare brevemente alcuni segni radiologici relativi ai trattamenti più frequenti e di più comune riscontro clinico.

In linea generale il radiologo deve tenere a mente che:

- la chirurgia implica in primo luogo una demolizione delle strutture anatomiche sede del tumore primitivo; in tale senso, il sovvertimento anatomico è principalmente di tipo “amputativo”. In secondo luogo spesso viene effettuata una chirurgia ricostruttiva ad es. mediante confezionamento di lembi liberi microrivascolarizzati o peduncolati; in particolare tale ricostruzione viene effettuata per primitività del cavo orale e/o della faringe. È importante che il radiologo venga a conoscenza del tipo di lembo utilizzato (ad es. osteo-fascio-cutaneo o fascio-mio-cutaneo) e se sono state utilizzate placche metalliche per la ricostruzione. In presenza di componenti metalliche sia le immagini TC che RM saranno degradate da artefatti che nel primo caso sono da “indurimento del fascio radiante” mentre nel secondo sono legate alle proprietà magnetiche intrinseche al metallo utilizzato. In entrambi i casi ne consegue mascheramento delle strutture anatomiche e alterazioni delle caratteristiche proprie dei tessuti riducendo, in relazione alla quantità di metallo presente, l'accuratezza diagnostica delle immagini;
- la radioterapia associata o meno alla chemioterapia determina una reazione di tipo infiammatorio: inizialmente la reazione è di tipo acuto con edema dei tessuti molli, infiltrato leucocitario e istiocitario del tessuto connettivo con aree di necrosi ed emorragia. Nei successivi 4 mesi si osserva un abbondante deposito di fibre collagene con fibrosi e ialinosi del tessuto connettivo; questo processo infiammatorio può comportare l'ostruzione di piccoli vasi arteriosi, venosi e linfatici. Dopo 8 mesi circa è osservabile una sclerosi avanzata, soprattutto nella sede del tumore, ialinosi e frammentazione delle fibre collagene nel tessuto connettivo.

In relazione a quanto suddetto la diagnosi di recidiva risulta spesso difficile alla prima indagine di imaging di follow-up. È sempre necessario avere a disposizione l'imaging pre-trattamento per un adeguato confronto dei reperti a livello della sede del tumore primitivo oltre per una ristadiatione di malattia loco-regionale e a distanza. In taluni casi, inoltre, può essere necessario approfondire il quadro in multimodalità (in genere TC, indagine di primo livello, e successiva RM).

Come riportato in letteratura, in generale la TC presenta buona sensibilità e moderata specificità (rispettivamente 63-100% e 24-80% a seconda delle casistiche) nella diagnosi differenziale tra recidiva tumorale e alterazioni anatomiche trattamento relate. Per quanto riguarda la RM non vi è consensus in letteratura sulla sua accuratezza diagnostica nel follow-up post-trattamento delle neoplasie di testa e collo. Inoltre, l'interpretazioni delle immagini RM è fortemente dipendente dall'esperienza del radiologo. Tuttavia, il valore aggiunto della RM rispetto alla TC risiede nella sua intrinseca elevata risoluzione di contrasto dei tessuti molli che determina maggior definizione dei piani anatomici. Tale capacità risulta a volte fondamentale nel differenziare il tessuto fibroso/cicatriziale rispetto alla recidiva di malattia in particolare nelle immagini Turbo Spin-Echo T2-pesate in cui la fibrosi appare più frequentemente ipo-intensa rispetto al tessuto vitale. Infine, vi è comunque consenso in letteratura che la RM sia la tecnica di indagine da preferire per la detezione della diffusione perineurale o della iniziale estensione endocranica pre- e post-trattamento dei tumori della base cranica^{1,2}.

3. Cosa deve sapere l'otorinolaringoiatra

In linea generale anche l'otorinolaringoiatra deve conoscere le alterazioni anatomiche e dei tessuti che conseguono al trattamento sia chirurgico che chemio-radioterapico dei tumori testa-collo. In particolare lo specialista ORL nei casi dubbi non può demandare al collega radiologo la diagnosi di recidiva di tumore testa e collo proprio per la difficoltà di differenziare le alterazioni dei tessuti post-trattamento da una recidiva tumorale come sopra riportato.

Nella pianificazione del follow-up, la detezione di recidive su superfici mucose dipende da una accurata valutazione clinico/endoscopica e non si può avvalere della diagnostica per immagini che risulta deficitaria nell'identificazione precoce di recidive superficiali. L'imaging, per contro, è utile se non necessario nel monitoraggio dei tumori con tendenza alla recidiva negli spazi sottomucosi, come ad esempio i carcinomi rinofaringei, per i quali i controlli radiologici devono essere pianificati con regolarità (secondo quanto riportato dalle linee guida AIOM-AIRO ogni 6 mesi per i primi 4 anni; in ogni caso non prima di 3 mesi dal termine della terapia per non incorrere in un numero elevato di falsi positivi)³. Altre recidive insidiose sono quelle che si possono sviluppare in profondità sotto lembi microrivascolarizzati o peduncolati quindi non accessibili alla visione diretta endoscopica ma solo sospettabili con la palpazione. Anche in questi casi la TC o la RM costituiscono un utile mezzo diagnostico di supporto.

Infine, la valutazione multidisciplinare otorinolaringoiatrica e radiologica con condivisione accurata dei reperti clinico/endoscopici e di imaging risulta fondamentale nell'analisi dei casi dubbi. Ovviamente la diagnosi finale certa potrà essere data solo dall'esame istologico previa biopsia.

4. Il razionale nella richiesta delle indagini di imaging

Nella fase diagnostica di stadiazione pretrattamento le procedure di imaging possono considerarsi standardizzate. L'esecuzione della TC con studio dei distretti di collo, torace e addome eventualmente supportata dalla RM di approfondimento di reperti in sedi "difficili" (lingua e pavimento orale, seni paranasali e base cranica) è ben codificata in letteratura.

Per contro, non vi è ancora consensus tra gli Autori sia in merito alla periodicità dei controlli TC/RM post-trattamento che su quale metodica fornisca la maggior accuratezza, fermo restando che di fronte ad una acclarata recidiva suscettibile ancora di trattamento è opportuno procedere con la ri-stadiazione.

La capacità diagnostica dell'esame obiettivo clinico e della TC nel reperire recidive in tumori della laringe, dell'ipofaringe e dell'orofaringe, trattati con chirurgia e/o con chemio-radioterapia, è stata messa a confronto da Sullivan e coll.⁴. Gli AA hanno riscontrato che l'esame clinico ha una sensibilità e specificità migliori rispetto alla TC considerando tutte le sedi del T primitivo (rispettivamente 84% e 98,7% vs 66,7% e 90,7%). Differenziando per sedi invece la TC è risultata migliore per i tumori dell'ipofaringe mostrando una sensibilità del 100% (IC 95% 22,4% – 100%) in confronto a quella dell'esame clinico che è risultata del 50% (IC 95% 10,2% – 85,6%) che tuttavia gode di una più elevata specificità (98,7% vs 95,5%). Gli stessi AA hanno inoltre confermato che la TC sia gravata dalle limitazioni dovute alle alterazioni anatomiche e tissutali post-trattamento già descritte precedentemente; le stesse alterazioni probabilmente rendono più difficoltosa l'esplorazione clinica dell'ipofaringe e questo giustificherebbe la ridotta sensibilità dell'esame clinico per le neoplasie di questa sede rispetto alle altre. Infine, comunque, essi ritengono che l'impiego di routine della TC nella identificazione delle recidive non sia utile nel follow-up e dovrebbe essere utilizzata come supporto diagnostico qualora la recidiva sia clinicamente sospettata.

Fermo restando che non è questo il contesto in cui stabilire con quale frequenza devono essere eseguiti i controlli clinici ed eventualmente strumentali, riteniamo opportuno dare qui di seguito alcune indicazioni sull'uso delle indagini di imaging.

- L'esame clinico supportato dall'endoscopia rimane la procedura diagnostica di base nel follow-up. La frequenza dei controlli sarà dettata dal rischio di recidiva; pertanto i controlli dovranno essere più ravvicinati nei primi due anni di follow-up e nei casi trattati per un tumore in stadio avanzato, più dilazionati negli anni successivi o per i casi a basso rischio di recidiva.
- Il controllo di N deve essere supportato dall'ecografia che presenta maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'esame obiettivo. Anche in questo caso si raccomanda l'esecuzione di indagini ecografiche di routine secondo scadenze dettate dal rischio di recidiva nonché dall'esperienza clinica in tema di oncologia testa e collo maturata nei diversi centri. Data la non invasività dell'esame e la sua facile ripetibilità, l'ecografia del collo può essere facilmente ripetuta nei casi con adenopatie sospette. In presenza di adenopatia latero-cervicale clinicamente apprezzabile, in assenza di recidive della sede primaria o di altre primitività, è opportuno eseguire subito l'ecografia con eventuale approfondimento mediante agoaspirato. L'agoaspirato è raccomandabile anche nei casi in cui all'ecografia si documenti un linfonodo non palpabile con caratteristiche ecostrutturali sospette.
- Il ruolo della radiografia standard del torace nel follow-up delle neoplasie rimane incerto⁵. Solitamente viene programmata con cadenza annuale. Acclarata è la sua minore sensibilità diagnostica rispetto alla TC nell'identificare lesioni polmonari. Tuttavia poiché gran parte dei pazienti affetti da tumori testa e collo sono fumatori o ex-fumatori, un controllo radiologico annuale del torace può ritenersi utile anche se la validità prognostica in caso di positività rimane ancora da stabilire.
- La TC e la RM vanno impiegate principalmente alla "demand", ovvero su richiesta motivata del clinico nel caso di sospetta recidiva^{4,5}. L'impiego di routine secondo scadenze prefissate trova giustificazione nei seguenti casi.
 1. Per il controllo di T ed N dopo trattamento chemio-radioterapico esclusivo. In questi casi l'accurata valutazione delle dimensioni del tumore prima e dopo il trattamento necessariamente deve essere eseguita previa acquisizione di immagini radiologiche. Le varie scadenze vanno stabilite anche in questo caso in funzione dello stadio del tumore e quindi del rischio di progressione o recidiva della malattia. Il primo controllo comunque è da eseguire preferibilmente non prima dei 3 mesi per evitare un elevato tasso di falsi positivi legati alle modificazioni radioterapia indotte; il secondo controllo eventualmente a distanza di 6 mesi;

2. Nei casi in cui si può sospettare o prevedere una possibile recidiva o ripresa della malattia in sedi “nascoste” e profonde, come ad esempio negli strati muscolari del pavimento orale o della base lingua, oppure nelle sedi ricostruite con lembi dove lo strato cutaneo copre la sede primitiva e potrebbe nascondere, almeno nelle fasi iniziali, una possibile recidiva.

5. Diagnostica per Immagini

5.1 TUMORI DEL RINOFARINGE (Fig. 1, 2, 3a,b,c)

Il trattamento di questi tumori è essenzialmente chemio-radioterapico. Le interpretazioni radiologiche di maggior interesse riguardano il piano osseo della base cranica. Le alterazioni riscontrabili alla TC oltre all'edema dei tessuti molli possono essere o una sclerosi ossea o aree osteolitiche. Le aree sclerotiche possono evolvere in alcuni casi, in osteoporosi in un periodo che varia da 1 a 5 anni. La presenza di aree osteolitiche è il segno radiologico che più facilmente si associa a recidiva⁶.

5.2 TUMORI NASALI E PARANASALI

Queste neoplasie generalmente vengono trattate in primis con chirurgia. I principali segni radiologici sono quelli dell'amputazione di alcune strutture ossee del massiccio facciale comprese nella resezione del tumore. L'aspetto più tipico è quello di un'ampia cavità comprendente fossa nasale, seno mascellare ed etmoide (non più visibile) con assenza dei turbinati (possibile ancora la presenza del turbinato superiore). Se la resezione è più ampia possono risultare assenti l'infrastruttura (pavimento della fossa nasale-palato duro) e le pareti mediale e inferiore dell'orbita. In caso di *exenteratio orbitae* il bulbo oculare non sarà più presente. Il contenuto dell'orbita solitamente viene rimpiazzato o con lembi muscolari (es. muscolo temporale ruotato) o da tessuto di granulazione e quindi radiologicamente sarà evidente la presenza di tessuto molle aspecifico. La mucosa nasale che ricopre la grande cavità chirurgica nasale avrà un aspetto di tipo infiammatorio e iperplastico. La RM andrebbe sempre eseguita nei pazienti con sospetta recidiva di tumori del rinofaringe, seni paranasali e della base cranica per il rischio di diffusione perineurale retrograda o di invasione durale¹.

5.3 TUMORI DEL CAVO ORALE (Fig. 4, 5)

Il trattamento di questi tumori è principalmente chirurgico con successivo trattamento chemio-radioterapico adiuvante. L'estensione della demolizione è ovviamente proporzionale all'estensione e stadio del tumore.

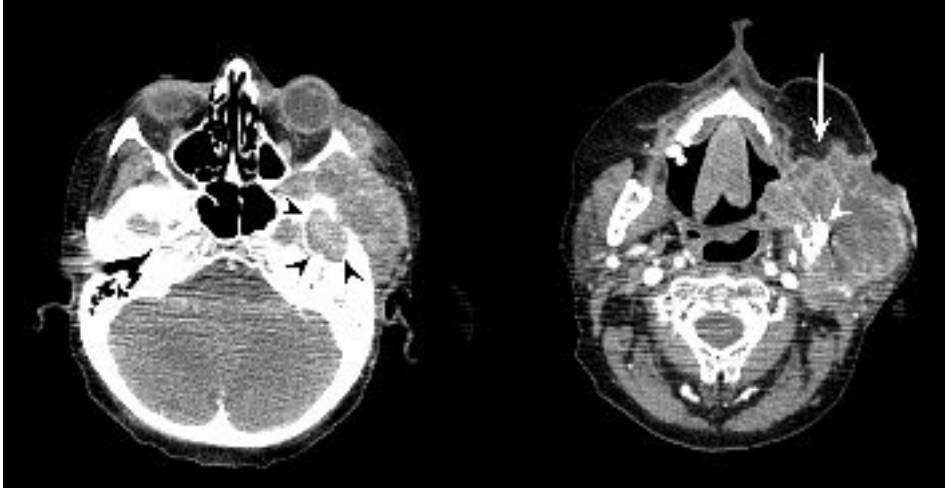


Fig. 1: Scansioni TC assiali dopo iniezione di MdC in Paziente di 65 anni con ampia recidiva di neoplasia del rinofaringe con coinvolgimento del basicranio sinistro (frecce nere, immagine a sinistra) e della branca mandibolare omolaterale (freccia). Nel contesto della lesione si riconosce artefatto da componente metallica in esiti di stabilizzazione con placca e viti metalliche di pregressa frattura su osso patologico.

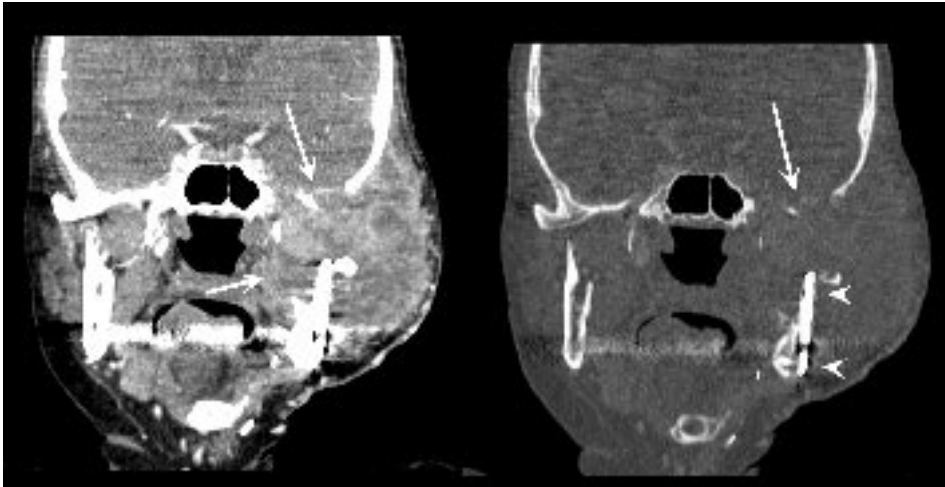


Fig. 2: Stesso caso della Fig. 1. Riformattazione sul piano coronale con algoritmo per studio dei tessuti molli (immagine a sinistra) e per osso (immagine a destra). Le frecce indicano l'invasione profonda da parte dell'ampia lesione: medialmente invasione degli spazi paraoro- e rinofaringei, cranialmente invasione del basicranio con erosione del tavolo cranico, a tratti non più riconoscibile. Infine, a livello della branca mandibolare sinistra si riconosce la placca metallica di stabilizzazione (teste di freccia).

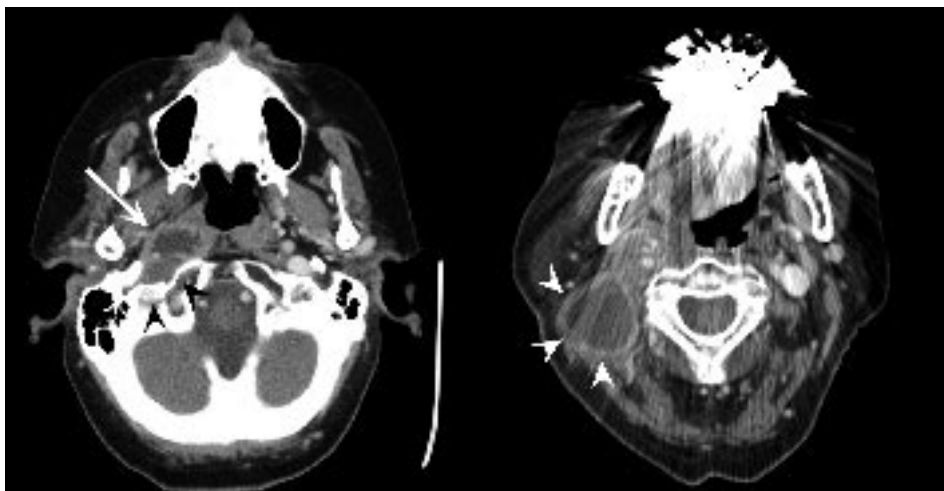


Fig. 3a: Immagini TC di recidiva di neoplasia del rinofaringe con interessamento anche del basicranio (freccia e teste di freccia nere nell'immagine a sinistra): la delimitazione dei piani anatomici risulta agevole. A destra: lo stesso paziente con linfadenopatia laterocervicale destra (punte di freccia bianche) con ampia colliquazione centrale. L'immagine appare degradata da grossolani artefatti da indurimento del fascio radiante che mascherano in parte i piani anatomici.

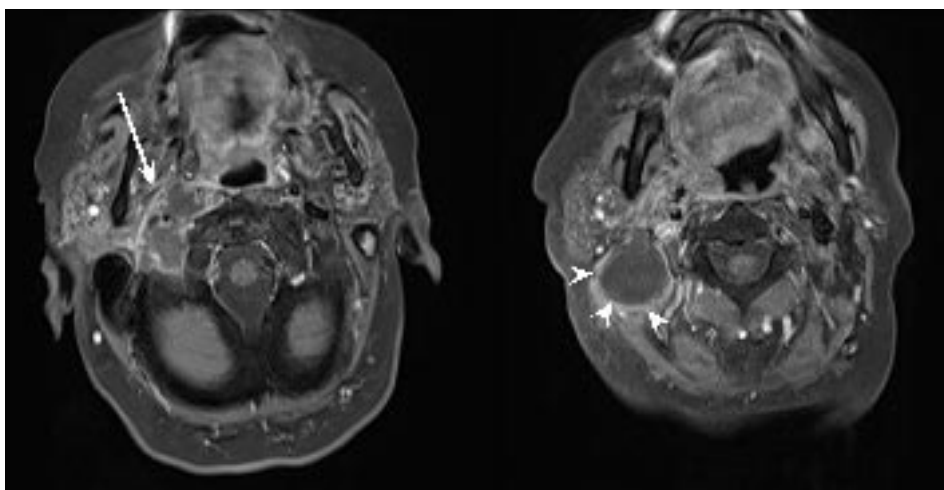


Fig. 3b: Stesso caso della figura precedente. Immagini di risonanza magnetica (RM) T2-pesate degli stessi piani. A sinistra: la freccia indica la recidiva parafaringea destra con interessamento del basicranio (ala dello sfenoide). La valutazione delle strutture ossee non è così agevole rispetto all'indagine TC. Per contro, la demarcazione dei piani anatomici dei tessuti molli a livello di linfadenopatia laterocervicale destra appare superiore a quanto evidenziabile alla TC (punte di freccia a destra).

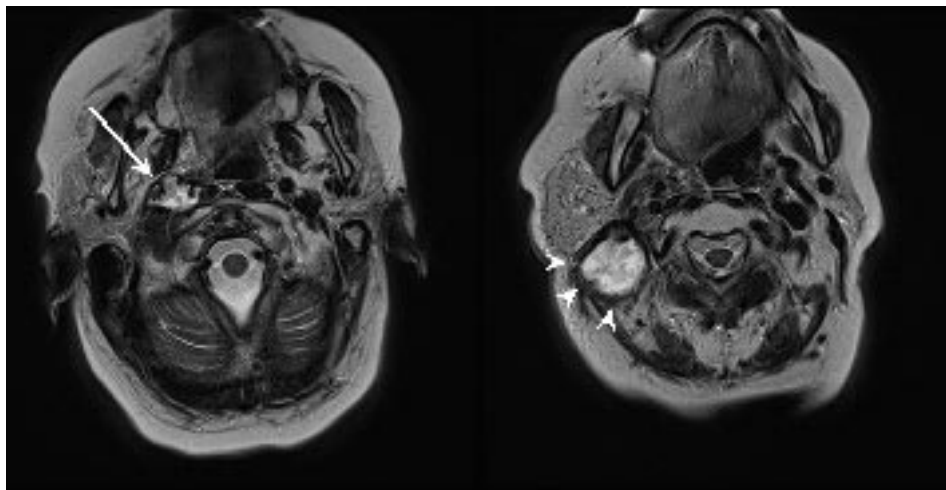


Fig. 3c: Stesso caso di immagine 3a e 3b. Immagini RM T1 pesate a saturazione del segnale del tessuto adiposo dopo iniezione di mezzo di contrasto. I reperti appaiono del tutto sovrapponibili rispetto all'indagine TC (Fig. 3a).



Fig. 4: Esiti radioterapici di trattamento di neoplasia del cavo orale. All'indagine TC si riconosce esteso ispessimento (teste di freccia) dei piani muco-muscolo-fasciali della regione orale, tuttavia privo di impregnazione dopo iniezione di mezzo di contrasto in un quadro di ampia fibrosi/cicatrizzazione.

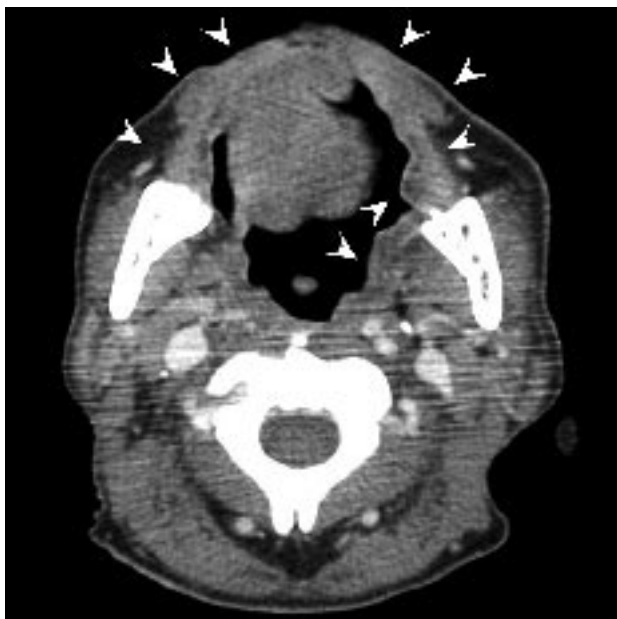


Fig. 5: Esiti radioterapici. In sottomandibolare sinistra si riconosce area di necrosi colliquativa con piccola bolla aerea nel contesto da colliquazione parziale di ghiandola salivare minore. Nella valutazione degli esiti radioterapici, soprattutto al primo controllo di imaging post-trattamento, è necessario effettuare il confronto con l'indagine pre-trattamento. In questo specifico caso, la neoplasia primitiva era localizzata a livello del basilingua. Pertanto, questo rappresenta solo un esito indesiderato e non pone alcun sospetto di recidiva di malattia.

Parte della mandibola può essere compresa nell'asportazione; la resezione può essere marginale orizzontale, in questo caso radiologicamente il profilo inferiore dell'arco mandibolare è mantenuto, oppure segmentaria verticale, in questo caso la continuità mandibolare risulterà interrotta proporzionalmente alla lunghezza del segmento osseo asportato. I tumori di questa sede sovente richiedono una seconda fase chirurgica di riparazione con lembi microrivascolarizzati o peduncolati. La continuità ossea viene ripristinata con segmento osseo, solitamente di perone, fissato con placca metallica. Per necessità ricostruttive la porzione ossea del lembo viene segmentata in più parti con osteotomie verticali, per cui radiologicamente è possibile osservare un arco osseo discontinuo. Parte della lingua e del pavimento orale viene ricostruito con i tessuti molli del lembo costituiti da uno strato superficiale cutaneo, uno intermedio adiposo-connettivale e uno profondo muscolare. Nei primi 6 mesi del post-trattamento radiologicamente si può osservare sia impregnazione di mezzo di contrasto tissutale che aree di ipodensità nelle immagini TC,

reperiti che possono indurre in falsi positivi di recidiva. Con il tempo il tessuto muscolare (che assume un aspetto colonnare) va incontro ad atrofia per denervazione e viene sostituito da tessuto adiposo. Il segno radiologico più patognomonico per recidiva è la scomparsa del tessuto adiposo⁷. Le indagini radiologiche TC e RM sono sicuramente utili per indagare in profondità al pavimento orale ovviamente non accessibile all'esplorazione diretta, in particolare dopo trattamento chemio-radioterapico, per controllo delle dimensioni della massa.

5.4 TUMORI OROFARINGEI (Fig. 6)

L'aspetto anatomico post-chirurgico è l'asimmetria delle parti laterali soprattutto in caso di tonsillectomia allargata. Nei casi in cui è stato necessario ricorrere alla riparazione con lembi valgono gli stessi principi esposti per il cavo orale. In questa sede il controllo dei tumori del basilingua, analogamente ai tumori del pavimento orale, si avvale molto

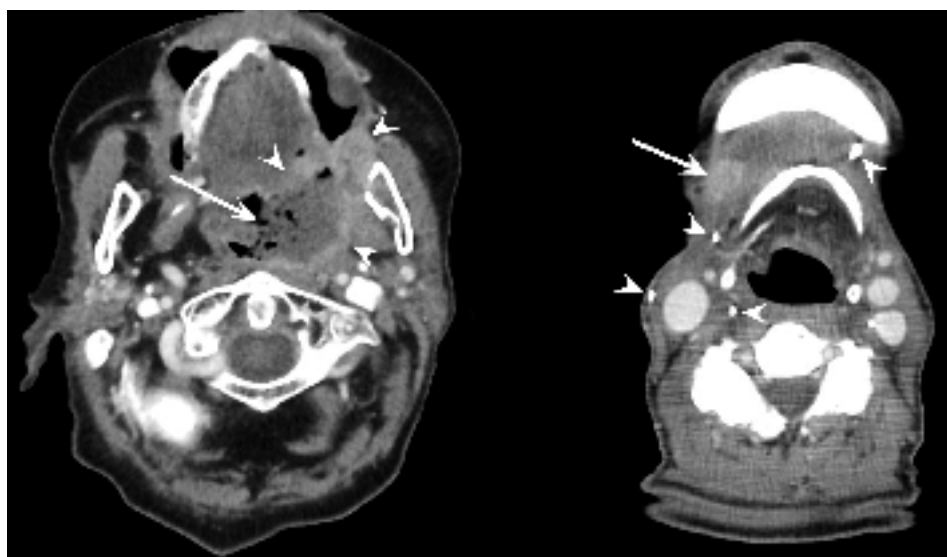


Fig. 6: In questi due casi l'indagine TC del collo con mezzo di contrasto è stata eseguita troppo precocemente dal termine del trattamento radiante (rispettivamente a 1 mese e a 2,5 mesi). Nel caso a sinistra, l'indagine è stata indotta dal riscontro clinico di disfagia importante sia per i solidi che per i liquidi con faringodinia. A sinistra: la TC ha dimostrato ampio tessuto necrotico frammisto a bolle gassose (freccia) circondate da orletto di impregnazione contrastografica (teste di freccia). A destra: nel contesto di ampia soffiatura dei piani adiposi post-trattamento (in questo caso effettuata anche chirurgia come dimostrato dalla presenza delle clips chirurgiche e dall'asimmetria delle strutture anatomiche) si riconosce area di enhancement (freccia). In entrambi i casi risulta molto difficile porre corretta diagnosi differenziale tra recidiva e infiammazione post-attinica.

dell'imaging TC e/o RM. Infatti nei primi mesi dopo il trattamento si osservano invariabilmente gli effetti della rarefazione dei fasci muscolari con sostituzione adiposa⁸.

5.5 TUMORI LARINGEI E IPOFARINGEI (Fig. 7, 8, 9)

Per questo tipo di tumori è importante per il radiologo avere qualche nozione sui principi chirurgici. Ci si limita in questa sede a fornire dei brevi cenni degli aspetti radiologici conseguenti ai più comuni interventi in campo laringologico: laringectomia totale, laringectomia parziale sopraglottica, laringectomia subtotale ricostruttiva, corpectomia^{9,10}.

a. *Laringectomia totale*. Dopo questo intervento non saranno più visualizzate ovviamente tutte le strutture laringee; potrà essere visibile la tiroide se non asportata in toto o in parte con la laringe ai fini della radicalità oncologica. Nelle immagini assiali la neofaringe è visualizzabile nella parte centrale del collo con i suoi strati di tessuti molli concentrici. In assenza delle strutture rigide cartilaginee della laringe l'esofago assume un aspetto rotondeggiante e non più ovalare occupando anche una posizione più anteriore rispetto alla situazione anatomica normale.

b. *Laringectomia parziale sopraglottica*. Le strutture che usualmente rimangono intatte dopo questo tipo di resezione sono costituite da: le corde vocali vere, entrambe le aritenoidi, la porzione inferiore della cartilagine tiroidea, la cartilagine cricoidea e l'osso ioide. Poiché in seguito alla tiro-iodopessia il margine superiore della cartilagine tiroidea residua viene a trovarsi in un piano più cefalico,

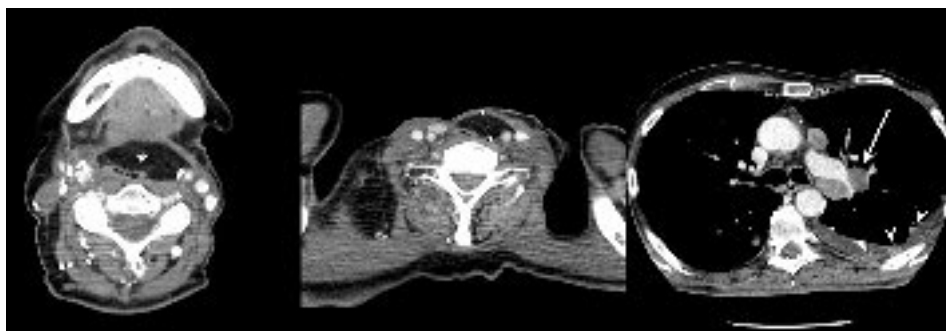


Fig. 7: Esiti di faringo-laringectomia totale con ricostruzione con lembo peduncolato mio-cutaneo di gran pettorale sn. Controllo TC a 2 anni dall'intervento. Si riconosce completa sostituzione adiposa del lembo che appare omogeneo per densità senza aree sospette per recidiva (asterisco). L'estensione della scansione al torace mette in evidenza linfadenopatia mediastinica e ilare polmonare sinistra (freccia) nonché localizzazioni di malattia a livello pleurico, anche associate a versamento pleurico omolaterale (punte di freccia).

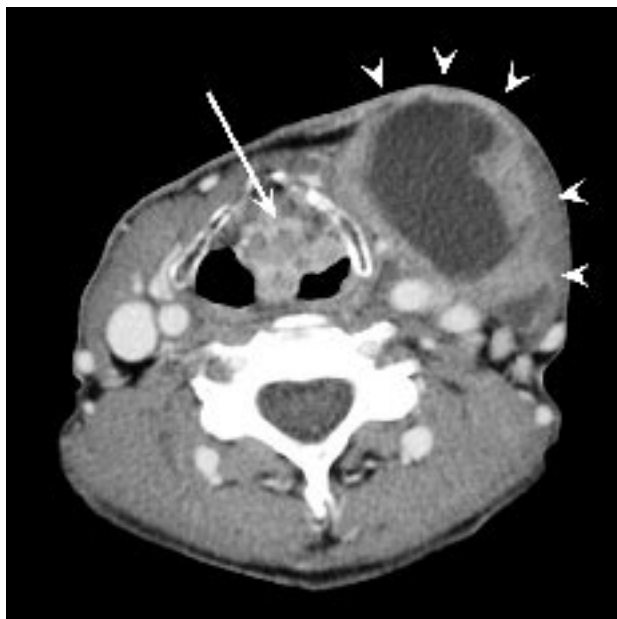


Fig. 8: Recidiva di neoplasia sovraglottica coinvolgente estesamente l'epiglottide (freccia). Le scansioni TC assiali permettono la corretta definizione dell'estensione loco-regionale di malattia con coinvolgimento dell'epiglottide (precedentemente trattata solo con chirurgia endoscopica con laser). La tumefazione laterocervicale sinistra clinicamente evidente, corrisponde a colata linfonodale con ampia colliquazione centrale da estensione di malattia.

l'osso ioide e la cartilagine tiroidea residua sono visualizzabili nello stesso piano nelle scansioni assiali. Nelle laringectomie sopraglottiche "allargate" possono venire a mancare altri elementi anatomici, ad es.: un'aritenoido, l'osso ioide e parte del basilingua. Radiologicamente l'aspetto della regione sopraglottica è più dilatata del normale con un maggior contenuto di aria. Il piano glottico e ipoglottico risultano normali.

- c. *Laringectomia subtotale ricostruttiva*. Le varianti più comuni di questa opzione chirurgica sono costituite dalla crico-ioidopessia e dalla crico-ioido-epiglottopessia con la possibile conservazione di una o entrambe le aritenoidi. Conseguentemente non saranno più visualizzabili la cartilagine tiroidea (a parte i corni inferiori che vengono risparmiati per evitare il danno dei nervi ricorrenti), le corde vocali vere, le false corde vocali, i ventricoli, lo spazio paraglottico e la commissura anteriore. La cartilagine cricoidea, l'osso ioide e l'epiglottide sopraioidea, quando conservata, appaiono attaccati sulla linea mediale nello stesso piano di scansione per la riduzione

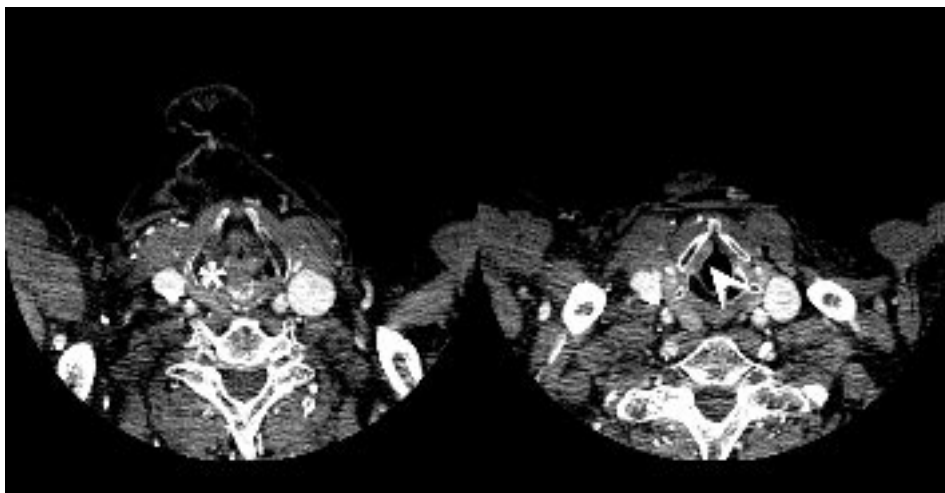


Fig. 9: Recidiva di neoplasia della glottide. A sinistra ispessimento della parete posteriore della laringe (asterisco). A destra ispessimento della corda vocale vera con associata impregnazione contrastografica in esiti di chirurgia endoscopica con laser (testa di freccia). I reperti TC della regione glottica sono spesso molto sfumati e fini; la valutazione di queste immagini richiede generalmente elevata competenza da parte del radiologo.

in altezza della neolaringe. Se conservata un'aritenoida, a costituire la neoglottide, appare un tessuto ridondante ad orientamento prevalentemente trasverso. La lacuna lasciata dalla resezione delle corde vocali vere e false è rimpiazzata da tessuto molle che appare radiologicamente ispessito.

- d. *Corpectomia*. Attualmente la corpectomia a cielo aperto mediante tiroidotomia mediana è da considerarsi obsoleta. La corpectomia è ormai eseguita per via endoscopica laser-assistita suddivisa in 5 tipi in funzione dell'estensione della resezione laser. Un'asimmetria radiologica del piano glottico si può osservare nei primi mesi dopo l'intervento per assenza di parte o di tutta la corda vocale. La resezione in caso dei tumori T1b può interessare anche la commissura anteriore e il 3° anteriore della corda vocale vera controlaterale. Successivamente quando il tessuto cicatriziale forma la neocorda il piano glottico può apparire simmetrico, ma può osservarsi la scomparsa del tessuto adiposo paraglottico del lato operato.

Il riscontro di neoformazioni o di alterazioni anatomiche diverse da quelle attese in base al tipo di intervento devono essere valutate con sospetto, ma l'interpretazione radiologica deve essere integrata da

adeguate e dettagliate informazioni cliniche ed endoscopiche fornite dallo specialista ORL.

Nei casi in cui sia eseguita solo chemio-radioterapia con intento della conservazione d'organo le modificazioni tissutali interessano sia le regioni esolaringee che endolaringee. Le modificazioni extra-laringee comprendono l'ispessimento della cute e del muscolo platisma e la reticolazione del tessuto adiposo sottocutaneo e profondo. Queste alterazioni si risolvono in circa il 50% dei pazienti. Le modificazioni faringee comprendono un enhancement della mucosa faringea, un ispessimento della parete faringea posteriore ed edema dello spazio retrofaringeo. A livello laringeo la radioterapia causa un ispessimento dell'epiglottide sia sopra- che sottoioidea e delle false corde vocali con attenuazione del grasso paraglottico. Queste modificazioni sono visibili entro 2 mesi e mezzo dalla conclusione del trattamento e generalmente sono irreversibili. A livello ipoglottico è osservabile nell'80% dei pazienti un ispessimento simmetrico. Il trattamento radiante può comportare una sclerosi delle cartilagini laringee.

L'accuratezza dell'imaging è migliore quando eseguita prima del trattamento e dopo 3-4 mesi dal termine della radioterapia, affinché le alterazioni da radioterapia possano essere considerate stabilizzate ed è possibile confrontare la sede del tumore prima e dopo trattamento⁹. La completa risoluzione della lesione al termine del trattamento è suggestivo per un adeguato controllo del sito primitivo. La persistenza di una massa immodificata come dimensioni è indicativo di un fallimento terapeutico. Una parziale riduzione della massa è un segno incerto e richiede un'ulteriore indagine radiologica e uno stretto controllo clinico. Un successivo aumento della massa è suggestivo per ripresa della malattia o per necrosi laringea. Se invece la massa rimane stabile per un periodo di due anni allora è ipotizzabile che si tratti di una evoluzione sclero-cicatriziale. È da tenere presente però che una differenziazione tra recidiva e necrosi laringea alla sola indagine TC o RM non è possibile. In questi casi può essere utile il ricorso a tecniche di imaging che valutano anche l'aspetto metabolico come la PET¹¹.

5.6 REGIONI LATERO-CERVICALI (Fig. 10)

L'anatomia della regione latero-cervicale può risultare alterata in seguito a intervento di svuotamento latero-cervicale radicale in cui viene di prassi asportato il muscolo sternocleidomastoideo (mSCM) e la vena giugulare interna (VGI) oltre ad essere sacrificato il nervo spinale. Pertanto nelle scansioni radiologiche tali strutture non saranno più visualizzabili identificando l'arteria carotide comune subito sotto lo strato fascio-cutaneo. Negli interventi di svuotamento latero-cervicale radicale modificato e

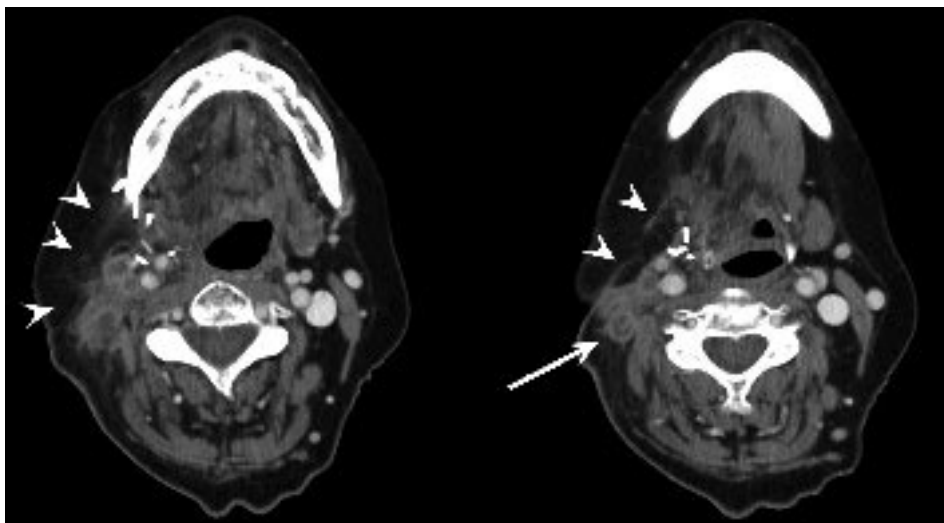


Fig. 10: Esiti di chirurgia e radioterapia adiuvante. Piani assiali da scansione TC dopo iniezione di MdC. A destra si riconosce sovvertimento dei normali piani anatomici con ampia soffiatura ed ispessimento dei piani adiposi e di quelli fasciali (teste di freccia). Presente anche trombosi vascolare neoplastica (freccia: evidente impregnazione contrastografica delle pareti vascolari). In tale contesto, risulta molto complesso identificare recidiva di malattia; l'immagine a sinistra mostra a ridosso delle clips chirurgiche in sottomandibolare, parafaringea destra, disomogenea impregnazione di MdC di aspetto pseudo nodulare, in quadro sospetto per progressione di malattia (confermato successivamente all'esame istologico su campione agobiottico).

selettivi tali strutture vengono conservate (a volte può essere asportata la VGI da sola o solo il mSCM), essendo la dissezione limitata ai linfonodi e al tessuto connettivo-adiposo, pertanto le alterazioni radiologiche nei primi mesi sono quelli tipici da rimaneggiamento chirurgico con gli aspetti tipici di una reazione infiammatoria con ipodensità dei tessuti. Nel primissimo periodo post-operatorio è possibile osservare delle falde di liquido legato a residuo di versamento siero-ematico nelle logge latero-cervicali ancora in fase di riassorbimento. Se il trattamento è stato esclusivamente chemio-radioterapico valgono in linea di principio le stesse alterazioni riportate all'inizio.

Il problema principale dello studio delle regioni latero-cervicali è il controllo dei linfonodi. Le regioni latero-cervicali vengono esplorate molto bene con l'ecografia che è in grado di rilevare facilmente anche linfonodi subcentimetrici. Anche per l'indagine ecografica dei linfonodi dopo trattamento valgono gli stessi criteri di patognomonicità utilizzati in fase diagnostica e di stadiazione (scomparsa dell'ilo, forma rotondeggiante, disomogeneità, aumento delle dimensioni, aree colliquate) (Fig. 11).



Fig. 11: Paziente maschio di 70 anni con sospetta recidiva di neoplasia del cavo orale (carcinoma squamocellulare del basilingua) trattato con chirurgia e chemio-radioterapia adiuvante e riscontro obiettivo di linfadenopatia in regione retroangolomandibolare destra (visita di controllo a 18 mesi dal termine del trattamento). Scansioni ecografiche di tumefazione linfonodale con sovertimento ecostrutturale della ghiandola ed evidenza di vascolarizzazione (peraltro non molto rappresentato il segnale color-Doppler).

La sensibilità e specificità diventano molto elevate se si associa l'agoaspirato ecoguidato. L'ecografia ha il vantaggio di essere un esame facilmente ripetibile e non invasivo, ma ha lo svantaggio di essere operatore dipendente. L'indagine con TC o RM è utile se è disponibile un'acquisizione pretrattamento. Chiaramente la documentazione di un linfonodo che aumenta di dimensioni ha un valore prognostico infausto. Se la TC documenta l'assenza di linfonodi di diametro superiore a 1,5 cm (si deve misurare il diametro minore del linfonodo) e l'assenza di anomalie focali dei linfonodi il valore predittivo negativo è stimato intorno al 94%, mentre la valutazione clinica ha un valore predittivo negativo del 77%¹².

6. Conclusioni

In conclusione le indagini di imaging da sole non possono garantire un accurato follow-up inteso come possibilità di identificazione precoce di recidive loco-regionali; la valutazione obiettiva del clinico rimane la prima fase insostituibile della sorveglianza dei pazienti trattati per tumori testa e collo. La stretta collaborazione e intesa tra clinico e radiologo sicuramente costituisce il migliore approccio nella gestione del follow-up oncologico testa e collo, migliorandone l'efficacia ed efficienza intendendo con ciò l'ottenimento dei migliori risultati (precoce identificazione di recidive o metastasi dei tumori) con l'oculato impiego dei mezzi diagnostici radiologici.

Bibliografia

1. Mukherji SK, Wolf GT. Evolution of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Treatment. *AINR Am J Neuroradiol* 2003;24:1743-6.
2. Hermans R. Head and neck cancer: how imaging predicts treatment outcome. *Cancer Imaging* 2006;6:S 145 – S 153.
3. Chong VFH. Post treatment imaging in head and neck tumours. *Cancer Imaging* 2005;5:8-10.
4. Sullivan BP, Parks KA, Dean NR, et al. Utility of CT surveillance for primary site recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011;33:1547-50.
5. Suaszez S, Dekeyser C, Thill MP, et al. Importance of clinical and radiological follow-up in head and neck cancers. *B-ENT* 2007;3:179-84.
6. Xie CM, Liu XW, Li H, et al. Computed tomographic findings of skull base bony changes after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: implications for local recurrence. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40:300-10.
7. Chikui T, Yuasa K, Inagaki M, et al. Tumor recurrence criteria for postoperative contrast-enhanced computed tomography after surgical treatment of oral cancer and flap repair. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:369-76.
8. Figueiredo PT, Leite AF, Freitas AC, et al. Comparison between computed tomography and clinical evolution in tumour/node stage and follow-up of oral cavity and oropharyngeal cancer. *Dentomaxillofac Radiol* 2010;39:140-8.
9. Mukherji SK, Weadock WJ. Imaging of the post-treatment larynx. *Eur J Radiol* 2002;44:108-119.
10. Ferreiro-Argüelles C, Jimenez-Juan L, Martinez-Salazar JM, et al. CT findings after laryngectomy. *Radiographics* 2008;28:869-82.
11. Fukui MB, Bloodroot TM, Snyderman CH, et al. Combined PET-CT in the Head and Neck. *Diagnostic Uses and Pitfalls of Oncologic Imaging. Radiographics* 2005; 25:913-30.
12. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Postradiotherapy neck dissection for lymphnode-positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol* 2006;24:1421-7.

**L'UTILIZZO DELLA PET-TC
NEL FOLLOW-UP DEI TUMORI TESTA E COLLO**

U. Caliceti, P. Castellucci, E.M. Amadei

Il Follow-up (FU) delle neoplasie del distretto cervico-cefalico inizia al termine del trattamento curativo, sia esso chirurgico, radioterapico (RT), chemio-radioterapico (CRT) o chirurgico-chemio-radioterapico (Chir+CRT).

Le difficoltà nella valutazione della situazione anatomica esitata alla conclusione del trattamento variano a seconda dell'opzione terapeutica prescelta e dell'estensione della neoplasia, primitiva e/o metastatica. Ad esempio, un tumore primitivo localmente avanzato, trattato con demolizione estensiva seguita da ricostruzione con lembi plastici, determinerà un inevitabile sovvertimento anatomico, che dovrà essere correttamente inquadrato nella successiva valutazione radiologica, effettuata tramite TC e/o RM. Anche il solo trattamento RT o CRT, quando diretto nei confronti di una malattia avanzata che abbia infiltrato ed alterato estensivamente una regione anatomica e le sedi confinanti, potrebbe non essere accompagnato da una *"restitutio ad integrum"* dell'anatomia. Il problema del FU è quindi quello di identificare, all'interno di una condizione potenzialmente più o meno modificata in termini anatomici, l'eventuale persistenza di malattia ancora attiva, oppure, in un tempo successivo alla constatazione di una risposta completa al trattamento, l'eventuale riattivazione della malattia neoplastica, possibile in termini di ripresa evolutiva locale (T), regionale (N) o a distanza (M).

Alle metodiche che forniscono il loro contributo attraverso le immagini (Ecografia, TC, RM), si è aggiunta recentemente la tomografia ad emissione di positroni (PET). Tale indagine, pertanto, è quella meno conosciuta, meno diffusa ed anche la più costosa. Tutte queste caratteristiche contribuiscono a creare difficoltà nella sua utilizzazione e nell'interpretazione delle informazioni che da essa possono derivare, sia in fase di accertamento diagnostico mirato, che di identificazione delle eventuali persistenze o recidive di malattia, a seguito del trattamento curativo effettuato. Coscienti di quanto possa risultare impegnativo stabilire con chiarezza il ruolo da attribuire a tale metodica (PET) nel corso del FU, faremo sinteticamente riferimento a quanto proposto nelle Linee Guida pubblicate nel Luglio 2012 da Yoo et al.¹ per il *"Program in Evidence-base Care"*, commissionate dall'Istituto di *"Cancer Care"* dell'Ontario (Canada). A tale linea di comportamento faremo seguire alcune considerazioni personali.

Questo studio basa le raccomandazioni sulla sistematica revisione della Letteratura, includendo solamente le Pubblicazioni che corrispondono a stabiliti criteri di selezione (evidence based), e su una verifica di consenso basata sia su un processo di discussione tra esperti in oncologia “Head and Neck” (*Disease site Group Consensus Process*) che su un meeting aperto estensivamente ad un maggior numero di professionisti, definito come “*Provincial Consensus Process*”.

Una delle convenzioni stabilite dai gruppi è che con il semplice termine di PET si indichi oramai sempre la metodica che prevede l’associazione tra PET e TC.

Le raccomandazioni finali sono riportate nella tabella I.

All’interno di tali raccomandazioni il nostro compito è quello di individuare gli aspetti che riguardano il corretto utilizzo dell’esame nel FU. Tralasciamo quindi i primi due punti, in quanto si riferiscono al contributo che l’esame può offrire nella fase di corretta stadiazione iniziale o di ricerca di un tumore a sede primitiva non identificata (su tale argomento esiste vastissima Letteratura, non sempre omogenea in termini metodologici). Negli ultimi due punti sono invece riferite le situazioni successive alla conclusione del trattamento, in cui l’esame dimostra la propria pertinenza ed utilità.

Per migliorare la comprensione del contributo che la PET può fornire nel FU, abbiamo individuato due principali obiettivi che appaiono paradigmatici. Il primo è rappresentato dall’utilità che può derivare nell’accertamento della risposta ai trattamenti eseguiti a livello della lesione primitiva (T) ed a livello linfonodale (N); il secondo è costituito dalla capacità di individuare l’eventuale riattivazione o recidiva di una malattia in apparenza clinicamente guarita dopo terapia, o di rilevare, durante la fase di

FINAL RECOMMENDATIONS

After recommendations were put to vote during the meeting, these final recommendations were suggested:

- PET is recommended in the M and bilateral nodal staging of all patients with head and neck squamous cell carcinoma where conventional imaging is equivocal, or where treatment may be significantly modified.
- PET is recommended in all patients after conventional imaging and before, or in addition to, diagnostic panendoscopy where the primary site is unknown.
- PET is recommended for the staging and assessment of recurrence in patients with nasopharyngeal carcinoma if conventional imaging is equivocal.
- PET is recommended for restaging patients who are being considered for major salvage treatment, including neck dissection.

Tab. I: Raccomandazioni finali (da Yoo et Al¹).

sorveglianza (FU) dei pazienti ad alto rischio, l'insorgenza di metastasi a distanza.

1. Valutazione della risposta al trattamento

Vale forse la pena ricordare come le indagini diagnostiche che si basano su informazioni di anatomia radiologica, pur essendo concordemente ritenute le metodiche di riferimento per la facile accessibilità e per l'importante mole di Letteratura disponibile, presentino alcune riconosciute limitazioni intrinseche, in particolare nell'evidenziare tessuto tumorale vitale residuo nel contesto della lesione primitiva, così come nella caratterizzazione dei linfonodi che, come è noto, è basata solo su criteri dimensionali e di descrizione dell'omogeneità tissutale.

L'utilizzo di un esame come la PET, che basa il suo meccanismo d'azione sulla valutazione dell'attività metabolica dei tessuti, può fornire informazioni complementari e/o supplementari rispetto a metodiche di imaging morfologico "*tradizionale*"²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶. Il radiofarmaco somministrato al paziente è costituito da una molecola di cui si intende studiare il metabolismo e dal tracciante radioattivo. Tra i radiofarmaci, quello maggiormente utilizzato è il fluoro-desossi-glucoso, marcato con il tracciante ¹⁸F (¹⁸F-FDG), che permette di quantificare il metabolismo glucidico e che può essere anche espresso in termini di captazione tissutale (SUV: standardized uptake value). L'impiego della PET eseguita a conclusione del trattamento curativo prescelto rende quindi potenzialmente possibile il rilievo di una eventuale persistenza di tessuto neoplastico vitale, sia nel contesto della lesione primitiva, che di eventuali linfonodi metastatici.

Le principali limitazioni dell'esame sono rappresentate dall'incapacità di identificare lesioni tumorali di diametro teorico inferiore ai 5 mm e dalle difficoltà incontrate nella diagnosi differenziale tra tessuto francamente flogistico (es. infiammazione post-attinica) e neoplastico. Il corretto utilizzo della metodica anche nel corso del FU deve sempre tenere conto dei suddetti limiti, al fine di fornire un'interpretazione diagnostica attendibile.

Nell'ambito della risposta al trattamento, appare inoltre conveniente tenere separati i due differenti aspetti riguardanti la: **a. Valutazione della risposta su N; b. Valutazione della risposta su T.**

a. Valutazione della risposta su N. Questo aspetto è particolarmente sentito soprattutto per le situazioni che prevedono un eventuale trattamento chirurgico pianificato delle aree linfatiche regionali (*planned neck dissection*), in seguito ad un protocollo di CRT primaria. Tale situazione è in genere espressa dagli stadi N2 e N3.

La Letteratura in merito permette oggi di constatare come l'introduzione della PET abbia prodotto un'evoluzione dell'approccio chirurgico allo svuotamento pianificato del collo previsto per questi pazienti. Nel 2008 Ong et Al.⁷ hanno confrontato i risultati della PET, con l'esame anatomo-patologico di 82 *planned neck dissections*, effettuate in un gruppo di 65 pazienti trattati con CRT. Il valore predittivo negativo (VPN) dell'esame è risultato molto elevato (100%) quando la PET veniva eseguita dopo 12 settimane dal termine del trattamento, mentre il valore predittivo positivo risultava sfavorevolmente basso (VPP 67%).

Nel 2009 Wang et Al.⁸ hanno confermato la buona *performance* prognostica della PET, che è stata eseguita su 44 pazienti, in un intervallo variabile tra 12 e 17 settimane dal termine della CRT. Anche in questo caso si è raggiunto un 100% di VPN sia a livello della lesione primitiva che dei linfonodi. È interessante notare che nel primo periodo dello studio gli Autori hanno effettuato uno svuotamento laterocervicale (SLC) pianificato in tutti i pazienti, mentre successivamente, proprio sulla base dell'alto VPN riscontrato, sono ricorsi alla chirurgia solo nei casi in cui la PET si manteneva positiva al termine del trattamento.

Nel 2011 Porceddu et Al.⁹ hanno pubblicato i loro dati sull'utilizzo della PET nel FU di 112 pazienti trattati per carcinoma testa-collo in stadio N+, confermando sostanzialmente i risultati della Letteratura riguardo l'elevato VPN. Un secondo scopo dello studio è stato quello di capire se in caso di TC sospetta per persistenza neoplastica, ma associata a PET negativa (sempre effettuata dopo almeno 12 settimane dalla fine della CRT), fosse giusto soprassedere allo SLC. Dei 50 pazienti in cui la TC evidenziava anomalie linfonodali residue, 41 avevano PET negativa; in nessuno di questi si è proceduto alla chirurgia pianificata, ed in nessuno si sono evidenziate metastasi nel corso del successivo FU (13-64 mesi; media 28 mesi). Inoltre nei pazienti che presentano un esame PET dall'interpretazione incerta (*"equivocal"*) gli Autori propongono uno stretto monitoraggio attraverso la ripetizione dell'esame dopo un intervallo di circa 4-6 settimane.

In base a questi e ad altri dati, riassunti in una recente meta-analisi di Isles et Al.¹⁰, si può affermare che i pazienti che raggiungano una risposta completa a livello delle stazioni linfatiche laterocervicali (negativizzazione della PET al termine del trattamento CRT), possano evitare lo SLC, per essere seguiti nel tempo con PET seriate. Questa sicuramente rappresenta una concreta prospettiva di risparmio in termini sia di morbidità per i pazienti che di spesa per la comunità (vedi paragrafo "cost-effectiveness").

Va ricordato infine come la PET debba essere eseguita lasciando sempre trascorrere un adeguato periodo di tempo dopo il termine del trattamento CRT, al fine di ridurre i falsi positivi dovuti alle alterazioni post-attiniche ancora in fase evolutiva, anche se ciò è in apparente contrasto con l'esigenza di intervenire in tempi rapidi, per diagnosticare ed eventualmente trattare precocemente un'eventuale persistenza di malattia^{8,11}. Come già sopra segnalato la Letteratura a tale riguardo sembra essere univoca nell'affermare che tale intervallo di attesa non debba essere inferiore a 10-12 settimane^{7,10} dal termine della CRT.

b. Valutazione della risposta su T. La constatazione della guarigione o di un'eventuale persistenza o ripresa di malattia nei pazienti chemio-radiotrattati, può essere di difficile riconoscimento per una serie di fattori, che non raramente ostacolano la corretta esplorazione clinico-radiologica dei distretti trattati. In primis vanno ricordati l'edema post-attinico e/o le eventuali ulcerazioni distrofiche della mucosa all'interno del campo di irradiazione. Entrambi questi fattori rendono la biopsia del tessuto sospetto di difficile esecuzione e/o non conclusiva. Terhaard et Al.¹² hanno studiato 79 pazienti dopo CRT: la PET è risultata più sensibile della biopsia (92% vs 51%) confermando anche un elevato VPN (89%). Tuttavia, come già riportato per la valutazione dello stato linfonodale, il VPP è risultato relativamente basso (71%). Va sottolineato che la metà dei pazienti classificati come PET-falsi positivi al momento della prima biopsia, hanno mostrato ripresa evolutiva di malattia nel corso del primo anno di FU. Questo dimostra come una vigile sorveglianza con PET sia consigliabile ed anzi necessaria, in tutti i pazienti nei quali la PET non si negativizzi dopo i trattamenti primari.

Sul fronte opposto quando l'esame risulta negativo, la corretta interpretazione dovrebbe sfruttare l'elevato VPN, che essa possiede. Questo è stato dimostrato da Fakhry et Al.¹³ che, adottando tale strategia di monitoraggio, hanno ritenuto di evitare numerose procedure endoscopiche in anestesia generale nei pazienti risultati PET negativi.

2. Sorveglianza dopo trattamento primario

L'eventuale necessità di una sorveglianza attiva con imaging radiologico dopo i trattamenti primari, è ancora un argomento controverso. Ampia parte della Letteratura riconosce come la diagnosi precoce di neoplasia

residua o di recidiva, permetta di instaurare in tempi brevi terapie di salvataggio, che possiedano la migliore prospettiva prognostica e come, al contempo, il tempestivo riscontro di lesioni metastatiche a distanza possa evitare trattamenti loco-regionali aggressivi che concettualmente risulterebbero non radicali.

I dati delle poche Pubblicazioni disponibili¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶ indicano come la PET possieda un'ottima sensibilità nell'evidenziare la ripresa locale e/o sistemica, e che il periodo più probabile entro il quale le lesioni loco-regionali o a distanza si manifestano, è di circa 12 mesi. Oltre questo intervallo, la percentuale di ripresa di malattia si ritiene diminuisca significativamente. È altresì vero che i vari Studi fanno riferimento a gruppi di pazienti ristretti e disomogenei, in quanto vengono prese in considerazione volta per volta neoplasie in differenti stadi evolutivi, ed a carico di regioni anatomiche eterogenee per gravità prognostica (es: rinofaringe, orofaringe, ipofaringe)¹⁷.

Molti Autori ritengono che, una volta raggiunta una risposta clinico-radiologica completa, ci sia scarsa evidenza a supporto dell'impiego routinario della PET nel FU di pazienti a basso rischio. La sorveglianza basata sulla PET è invece consigliabile nei pazienti ad alto rischio (stadio III-IV), poiché si è dimostrata essere più sensibile rispetto all'esame obiettivo ed all'imaging convenzionale¹⁷. In caso di PET positiva, si dovrà considerare l'opportunità di eseguire un prelievo biotico, ovviamente orientato sull'area a maggior metabolismo glucidico. Non esistono criteri "fissi" di interpretazione delle immagini PET, anche se alcuni Autori⁷ hanno proposto valori "soglia" ($SUV \geq 3$) del gradiente di fissazione del radiofarmaco. L'interpretazione delle immagini da parte del Medico Nucleare, integrata alla valutazione del quadro obiettivo da parte del Clinico, risulta tuttavia sicuramente più importante di una mera considerazione quantitativa del solo valore del SUV ⁸.

Quando si dovesse constatare la negatività di un prelievo biotico guidato da un'indagine PET positiva, potrebbe essere indicato eseguire un FU in cui sia prevista la ripetizione della PET a distanza ravvicinata di tempo (2-3 mesi)¹⁷, al fine di valutare se l'indice di captazione SUV volgerà alla normalizzazione (iniziali falsi positivi; da ritenersi quindi curati dal trattamento), oppure tenderà alla persistenza o ad un incremento (veri positivi)¹⁷.

3. Rapporto costo-efficacia della PET

Nell'ottica auspicabile di un migliore impiego delle risorse economiche, ci sembra opportuno segnalare la Pubblicazione di Rabalais et Al.¹⁸, i

quali paragonano il costo ipotetico del FU basato sulla PET, rispetto al costo di uno SLC pianificato in uno scenario immaginario rappresentato da un paziente sottoposto a CRT per un carcinoma orofaringeo N+. Mentre l'utilizzo della PET (una ogni 3 mesi, per il primo anno) costerebbe 14492 \$ per paziente, lo SLC pianificato *d'emblée* (*upfront neck dissection*) costerebbe 22433 \$, ed apporterebbe un miglioramento del controllo locale di malattia solamente dello 0,6% dei casi. Su tali dati gli Autori concludono che la PET possa avere un miglior rapporto costo-efficacia, per il monitoraggio di ripresa locale di malattia, rispetto all'esecuzione di uno SLC pianificato.

Un altro approccio molto interessante è stato quello di Hollenbeak et Al.¹⁹, che hanno focalizzato l'attenzione sull'utilità e sui costi della PET in pazienti con carcinoma della testa-collo, in stadio clinico e radiologico N0. A loro parere, la selezione dei pazienti è cruciale per un ottimale utilizzo della PET: infatti questa indagine è risultata "*cost-effective*" nei casi clinici in cui, in base all'entità del T, si preveda un rischio di metastasi occulte a livello linfonodale compreso tra il 16% ed il 36%. Quando la previsione del rischio è superiore, la metodica in esame perde il suo vantaggio, in quanto appare comunque indicato o conveniente procedere a SLC profilattico. La PET ugualmente risulta non indicata anche in caso di previsione di rischio inferiore al 16%, poiché tale bassa probabilità di riscontrare metastasi, secondo gli Autori non giustifica il costo della procedura stessa. L'importanza di questo Studio sta nel sottolineare come una buona selezione "a priori" dei pazienti da sottoporre a PET, sia fondamentale al fine non solo di ottenere i migliori risultati clinici, ma anche di ottimizzare l'impiego delle risorse.

È facile prevedere infine che il costo dell'indagine PET tenderà progressivamente a diminuire nel corso degli anni, anche in considerazione di una disponibilità crescente dei Centri PET.

4. Conclusioni

La PET è ancora oggi considerata una metodica scarsamente diffusa e costosa. Tali presupposti ne rendono difficile la corretta valorizzazione nel campo della pratica oncologica cervico-cefalica. Per questo, riteniamo utile riassumere in maniera schematica ed oggettiva quelle che in Letteratura appaiono le indicazioni per un miglior utilizzo della metodica.

Essa trova giustificazione nelle seguenti circostanze:

- nello studio di T solo se a carico di siti non esplorabili clinicamente e/o radiologicamente,

- come indagine Total Body negli stadi T3-T4, per individuare metastasi a distanza o neoplasie sincrone,
- nella stadiazione ottimale dell'N (N0/N+), anche se tale utilizzazione non è universalmente condivisa,
- nei pazienti portatori di carcinoma occulto, dopo l'esecuzione di TC e/o RM, come guida per uno studio più approfondito endoscopico e/o bioptico,
- nella ristadiatione di quei pazienti con risposta TC equivoca o incompleta; l'esame va comunque effettuato non prima di 10 settimane, ma meglio ancora dopo 12 settimane dalla fine della CRT (elevato VPN),
- nei primi 12-24 mesi di FU delle neoplasie in stadio avanzato (III-IV), anche in assenza di sospetto clinico di ricorrenza dopo un primo trattamento (Chir, RT, CT), per rilevare precocemente eventuali metastasi a distanza.

Bibliografia

1. J. Yoo, S. Henderson y, C. Walker-Dilks. Evidence-based Guideline Recommendations on the Use of Positron Emission Tomography Imaging in Head and Neck Cancer, Evidence-based Guideline; Clinical Oncology Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013; 25:e33-66. Epub 2012 Sep 26.
2. S.S. Gambhir, J. Czernin, J. Schwimmer, et al. A tabulated summary of FDG PET literature. J Nucl Med 2001;42(5 Suppl):1S-93S.
3. J. Czernin, M. Allen-Auerback, H.R. Schelbert. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. J Nucl Med 2007;48 (Suppl 1):78S-88S.
4. J.L Roh, N.K. Yeo, J.S. Kim, et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2007;43:887-93.
5. S.H. Ng, T.C. Yen, C.T. Liao, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with istologic correlation. J Nucl Med 2005;46: 1136-43.
6. C.H. Baek, M.K. Chung, Y.I. Son, et al. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. J Nucl Med 2008;49: 1422-8.
7. S. Chuan Ong, H. Schoder, N.Y. Lee, et al. Clinical Utility of 18F-FDG PET/CT in Assessing the Neck After Concurrent Chemoradiotherapy for Locoregional Advanced Head and Neck Cancer. J Nucl Med 2008;49:532-40.
8. Y.F. Wang, R.S. Liu, P.Y. Chu, et al. Positron emission tomography in surveillance of head and neck squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. Head Neck 2009; 31:442-51.
9. S.V. Porceddu, E. Burmeister, B.H. Burmeister, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. Head Neck 2011;33:1675-82.
10. M.G Isles, C. McConkey, H.M. Mehanna. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. Clin Otolaryngol 2008;33:210-22.
11. K.M. Greven, D.W. 3rd Williams, W.F. Sr McGuirt, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. Head Neck 2001;23:942-6.
12. C.H. Terhaard, V. Bongers, P.P. van Rijk, et al. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. Head Neck 2001;23:933-41.
13. N. Fakhry, D. Lussato, T. Jacob, et al. Comparison between PET and PET/CT in recurrent head and neck cancer and clinical implications. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007 May;264:531-8.

14. P.Y. Salaun, R. Abgral, S. Querellou, et al. Does 18fluoro-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve recurrence detection in patients treated for head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow-up? *Head Neck* 2007;29:1115-20.
15. C.A. Krabbe, J. Pruim, P.U. Dijkstra, et al. 18F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *J Nucl Med* 2009; 50:1940-7.
16. J.C. Lee, J.S. Kim, J.H. Lee, et al. F-18 FDG-PET as a routine surveillance tool for the detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007;43:686-92.
17. D. Mak, J. Corry, E. Lau, et al. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:487-99.
18. A. Rabalais, R.R. Walvekar, J.T. Johnson, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Positron Emission Tomography-Computed Tomography Surveillance Versus Up-Front Neck Dissection for Management of the Neck for N2 Disease After Chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2010;122:311-4.
19. C.S. Hollenbeak, V.J. Lowe, B.C.Jr Stack. The cost-effectiveness of fluorodeoxyglucose 18-F positron emission tomography in the N0 neck. *Cancer* 2001;92:2341-8.

**IL FOLLOW-UP NUTRIZIONALE
NEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO**

A.L. Pasquetto, R. Stella, M.G. Rugiu

Il paziente affetto da neoplasia del distretto capo-collo presenta frequentemente, fin dall'esordio della malattia, un calo ponderale legato in particolar modo al coinvolgimento da parte della malattia di strutture intimamente coinvolte con la funzione deglutitoria¹.

Il calo ponderale, la malnutrizione e l'immunosoppressione sono conseguenza di una riduzione dell'ingesta (spesso aggravata dall'abuso di bevande alcoliche e dal tabagismo), legata alla presenza di sintomi come dolore, disfagia, odinofagia, disgeusia dovuti sia alla sede della neoplasia sia alla terapia specifica, sia essa chirurgica o integrata radio-chemioterapica.

La malnutrizione inoltre può essere aggravata da fattori psicologici quali ansia e depressione, da iter diagnostici che prevedono digiuni ripetuti, ecc. I pazienti si trovano così già prima dell'inizio del trattamento in una situazione nutrizionale e immunitaria sfavorevole che si può ripercuotere sia sulle sequele del trattamento stesso (fistole, ritardo di cicatrizzazione, durata della degenza, ecc.) sia sugli outcomes finali. Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, si può affermare che nei pazienti malnutriti dopo chirurgia maggiore, rispetto ai pazienti "ben nutriti" che hanno ricevuto adeguata integrazione nella fase preoperatoria, si osserva una più alta incidenza di complicanze minori come fistole e infezioni e di complicanze maggiori come sepsi che determinano prolungamento della degenza e conseguente aumento della spesa sanitaria^{2,3}.

Una valutazione precoce del rischio nutrizionale è indicata sia dalle Linee Guida del Ministero della Salute che dalla nostra politica aziendale², che ne prescrive l'effettuazione a tutti i pazienti entro le 24 ore dal ricovero e la ripetizione periodica durante la degenza. Lo screening nutrizionale utilizzato nella nostra struttura è il *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), finalizzato all'identificazione dei pazienti malnutriti o a rischio di diventarlo^{4,5}. Lo screening prevede la presa in considerazione di tre items: il BMI (body-mass index = kg/m²), la % di perdita di peso (involontaria) negli ultimi tre mesi e la riduzione dell'ingesta. I pazienti oncologici che risultano a rischio di malnutrizione o già malnutriti che devono essere sottoposti a trattamento sia esso chirurgico o radio/radio-chemioterapico per neoplasia delle prime vie aereo digestive vengono presi in carico dal Servizio di Nutrizione Clinica per

una valutazione nutrizionale più approfondita e per la stesura di un adeguato piano nutrizionale.

La **preparazione preoperatoria** si basa su una ulteriore raccolta di dati: antropometrici (peso attuale, % di calo di peso negli ultimi 3-6 mesi) e ematochimici (albumina, transferrina, linfociti totali), sull'anamnesi alimentare con calcolo dell'ingesta, e sulla registrazione della presenza di patologie associate (diabete, ulcera gastrica, ecc.). Sulla base di queste informazioni si elabora un programma nutrizionale e di monitoraggio. Possono essere prescritte al paziente semplici indicazioni alimentari o una dieta personalizzata che preveda se necessario l'assunzione di integratori oppure nei casi più gravi la Nutrizione Artificiale (NA).

In genere in tutti i pazienti prima dell'intervento viene prescritto un integratore contenente substrati specifici (arginina, RNA, acidi grassi omega-3) per 5-7 giorni, nella quantità di tre confezioni al giorno; lo scopo di tali integratori è di ottenere un miglioramento della risposta immunitaria ed una modulazione della risposta infiammatoria (cosiddetta "farmaconutrizione")^{2,6}.

Nutrizione post-trattamento

I pazienti sottoposti a trattamento (chirurgico o radio/radio-chemioterapico) per neoplasie del distretto testa e collo si possono trovare nella temporanea impossibilità ad alimentarsi sufficientemente per via orale (fisiologica), di conseguenza si impone la necessità di utilizzare una Nutrizione Artificiale (NA). Le linee guida dell'ESPEN del 2006 consigliano di utilizzare sempre la Nutrizione Enterale (NE) qualora il paziente non sia in grado di alimentarsi per via orale per più di 10 giorni. I vantaggi della NE rispetto alla Nutrizione Parenterale Totale (NPT) sono ormai assodati².

La scelta di questa via d'accesso come via per somministrare calorie/proteine offre infatti numerosi vantaggi quali:

- utilizzo della via fisiologicamente naturale, funzionante, by-passando con la sonda la zona operata;
- mantenimento dell'integrità anatomico-funzionale della mucosa gastrica che conserva la sua funzionalità fisiologica di digestione/assorbimento;
- preservazione dell'integrità dei villi intestinali mantenendo attiva la funzione di barriera/difesa del sistema immunitario;
- semplicità e sicurezza della via di somministrazione della miscela nutritiva;
- richiesta di minor impegno sia economico che organizzativo;
- scarsa incidenza e bassa gravità delle possibili complicanze.

Quindi, secondo la nostra esperienza, è consigliabile privilegiare la NE a patto che non siano presenti controindicazioni⁶⁻⁸.

Qualora la NE sia controindicata o ne sia limitata la corretta attuazione (intolleranza totale o parziale alla soluzione alimentare enterale, ulcera peptica in fase attiva, emorragia digestiva, impossibilità ad applicare la sonda naso gastrica, ecc.) si rende necessario ed opportuno il ricorso alla NPT.

La scelta dell'accesso per NE deve essere basata su:

- breve durata prevista della NE, (inferiore a 3-4 settimane);
- assenza di rischio di aspirazione della miscela nelle vie aeree;
- normale situazione anatomica e capacità di svuotamento dello stomaco;
- assenza di stenosi invalicabili delle alte vie digestive.

Nel caso sussistano le condizioni sopracitate può essere preferita la sonda naso-enterica (naso-gastrica, duodenale, digiunale) rispetto alla stomia^{9,10}.

Quando invece la NE deve proseguire per più di 3 settimane è consigliabile prendere in considerazione la gastrostomia percutanea endoscopica (PEG), specialmente nei pazienti in cui si preveda un lungo periodo di riabilitazione della deglutizione^{9,10}.

Stima dei fabbisogni

Al fine di non incorrere in sovra o sotto-stime, il calcolo dei fabbisogni deve riferirsi al peso reale del paziente, considerando il peso ideale solo nei casi che si discostano nettamente dalla normalità.

Un apporto calorico eccessivo infatti può indurre un sovraccarico al sistema cardio-respiratorio o squilibri metabolici e deve pertanto essere evitato.

La minima quantità di nutrienti necessaria per mantenere uno stato di salute è stata calcolata in Italia dall'Istituto Nazionale della Nutrizione (LARN, Livelli di Assunzione Raccomandati di energia e Nutrienti per la popolazione italiana)¹¹, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità¹², e negli Stati Uniti (Recommended Dietary Allowance, RDA, e Adequate Intake, AI) dal Food and Nutrition Board¹¹ e si riferisce a soggetti sani. Pertanto, gli apporti minimi raccomandati non si riferiscono a pazienti con patologie acute o croniche, e vanno quindi utilizzati solo come punto di partenza nel calcolo dei fabbisogni nutrizionali.

Il fabbisogno calorico, in chilocalorie (Kcal) o kilojoules (Kj), deve essere calcolato per ogni singolo paziente: esso è determinato dal dispendio

energetico basale (BEE, Basal Energy Expenditure) e dal grado di attività fisica, e varia con l'assunzione degli alimenti e con gli stati patologici. La misurazione del BEE si effettua con la calorimetria indiretta (necessita di un'apposita apparecchiatura).

Il nostro Servizio di Nutrizione Clinica utilizza la formula di Harris-Benedict (H-B), che fornisce una stima sufficientemente accurata del fabbisogno energetico totale. La formula prevede correzioni per i coefficienti di attività e di patologia (Tab. 1).

Per quanto riguarda il paziente sottoposto a chirurgia oncologica della testa e del collo, l'apporto energetico dovrebbe essere di 28-30 Kcal non proteiche/kg nei pazienti denutriti e di 25 Kcal non proteiche/kg nei pazienti ben nutriti. Il valore ottenuto va poi aggiustato sempre per il fattore di stress e di attività fisica.

1. FORMULA Harris Benedict (H-B): stima il dispendio energetico basale (BEE)	
Uomini	$66.5 + [13.75 \times \text{peso att. (kg)}] + [5 \times \text{altezza (cm)}] - [6.75 \times \text{età (anni)}]$
Donne	$655 + [9.56 \times \text{peso att. (kg)}] + [1.85 \times \text{altezza (cm)}] - [4.67 \times \text{età (anni)}]$
Bambini	$22.1 + [31.05 \times \text{peso att. (kg)}] + [1.16 \times \text{altezza (cm)}]$
2. FORMULA di H-B fattori di correzione per patologia o attività: stima il dispendio energetico a riposo (REE)	
FATTORI di CORREZIONE del FABBISOGNO ENERGETICO BASALE stimato con la formula di Harris-Benedict	
FATTORI di STRESS (SF)	FATTORI di ATTIVITÀ (AF)
Malnutrito 1.00	Riposo assoluto 1.00
Chirurgia elettiva 1.10	Allettato sveglio 1.10
Chirurgia complicata 1.25	Deambulante 1.25-1.50
Trauma o sepsi 1.25-1.50	
Si suggerisce di scegliere un solo fattore di correzione di stress e di attività	

Tab.1: Equazioni per la stima del dispendio energetico.

Macronutrienti

Il fabbisogno proteico dell'adulto in assenza di insufficienza d'organo (con funzione renale ed epatica normale) varia tra 0.8 e 2 g/kg/die (fabbisogno di azoto 0.13-0.35 g/kg/die), e si riduce nell'anziano. L'apporto di azoto massimo possibile è di 0.4 g/kg/die.

La quota lipidica dovrebbe rappresentare il 20-30% dell'apporto energetico, la restante quota 50-60% è coperta dai carboidrati.

Il fabbisogno idrico dell'adulto in assenza di perdite patologiche e di insufficienza d'organo (con funzione renale, cardio-respiratoria ed epatica normale) varia tra 30 e 40 mL/kg/die, o tra 1 e 1.5 mL/Kcal somministrate. Nell'anziano l'apporto idrico deve essere ridotto a 25 mL/kg/die.

Micronutrienti

Le Vitamine e gli elementi traccia (oligoelementi) costituiscono un gruppo di nutrienti essenziali che sempre devono essere somministrati in corso di NA, tenendo conto dello stato nutrizionale e della patologia di base del soggetto^{10,2}.

Materiali necessari per effettuare una NE

- Sonde
- Nutripompe infusionali per la NE e relativi presidi (sacche o deflussori)
- Prodotti nutrizionali per NE

La sonda naso gastrica (SNG) posizionata nello stomaco può essere in silicone o poliuretano; occorre che sia morbida, flessibile e di diametro compreso, secondo la nostra prassi, tra 12 e 18 Fr. per garantirne la pervietà anche in caso di edema.

Tipo di soluzione enterale

Secondo le linee guida SINPE per la Nutrizione Enterale Ospedaliera del 2002⁴, la pratica di frullare alimenti naturali, freschi o conservati industrialmente (omogeneizzati e liofilizzati), al fine di ottenere miscele complete per NE, va evitata^{2,4} per i seguenti rischi:

- contaminazione batterica durante la preparazione;
- alterazione enzimatica dei componenti per lisi delle cellule degli alimenti freschi;
- ossidazioni causate dall'aria inglobata nei processi di miscelazione (frullati, omogeneizzati);
- rischio di ostruzione dal sondino per scarsa fluidità ed omogeneità della miscela finale;
- rapporto Kcal/volume elevati.

Esistono oggi miscele preparate industrialmente con formule di nutrienti ben definite, stabili nel tempo, adatte alle diverse situazioni patologiche, soddisfacenti le varie richieste caloriche/proteiche, compresi i fabbisogni di Vitamine ed elementi traccia secondo i LARN, contenenti o meno fibre, e garantendo un apporto idrico anche se non in quantità tale da soddisfare i fabbisogni del paziente¹¹. Questi alimenti dietetici per NE devono aderire alle normative del *“Regolamento di attuazione della direttiva 1999/21/CE sugli alimenti dietetici destinati a fini medici speciali”* (Gazzetta Ufficiale n. 85 dell'11 aprile 2002, DPR 20 marzo 2002, n. 57). Queste diete prodotte dall'industria si presentano in forma liquida (in flaconi di vetro o polipropilene) o in polvere sterile (da diluire in acqua), con i componenti trattati secondo le pratiche industriali in uso per gli alimenti destinati ad una conservazione per lunghi periodi.

Nella nostra pratica utilizziamo formulazioni liquide in confezioni da 500-1000 ml con una concentrazione calorica da 1,0 Kcal/ml a 1,5 Kcal/ml, con un contenuto proteico tra il 10% fino a > 15%, con osmolarità pari a 300 mosm/L (iso-osmolari). I pazienti che hanno ricevuto nel preoperatorio l'integratore arricchito con arginina, RNA, acidi grassi omega-3 proseguiranno l'assunzione di questa stessa formulazione per via enterale per 5-7 giorni².

Tipo di infusione

L'infusione più comunemente utilizzata è quella continua ma può essere anche a intermittenza, o a boli (solo nello stomaco). In entrambi i casi si consiglia di iniziare la NE entro le 24 ore dall'intervento, dopo una valutazione del ristagno gastrico^{2,3,5}.

Secondo la nostra esperienza e le linee guida si inizia con una velocità tra i 10 e i 20 ml/ora e solo dopo 24 ore dall'inizio dell'alimentazione si può incrementare la velocità di 20 ml fino ad arrivare a coprire i fabbisogni calorico/proteici in quarta-quinta giornata postoperatoria, periodo in cui le richieste energetiche da stress metabolico devono essere soddisfatte.

La somministrazione a intermittenza viene utilizzata in quei pazienti che riferiscono di non tollerare l'infusione continua per distensione addominale o gastralgie, nei pazienti diabetici che mantengono la terapia insulinica in tre o quattro iniezioni oppure nei pazienti autonomi/deambulanti che richiedono maggiore autonomia dalla NE, per cui si imposta la NE in tre-quattro boli corrispondenti ai pasti.

In entrambi i tipi di infusione si consiglia di utilizzare sempre le nutripompe che garantiscono maggiore sicurezza e precisione nella gestione della NE. Esistono vari tipi di nutripompa, quella da noi in dotazione è una nutripompa che oltre a controllare la velocità di infusione (sia con infusione continua che a intermittenza) permette di somministrare i liquidi in contemporanea alla NE sia per l'idratazione che per il lavaggio del sondino, spesso a rischio di occlusione, e inoltre permette di ridurre i tempi di assistenza, dà informazioni sulla quantità di NE e di acqua somministrata in ogni momento per permettere un bilancio idrico o per avere informazioni sulle calorie introdotte dal paziente.

Complicanze

Possiamo distinguere le complicanze della NE in metaboliche, gastrointestinali e meccaniche¹³.

Le complicanze metaboliche della NE sono sovrapponibili a quelle della NPT, pur essendo generalmente meno severe e più rare.

Possiamo elencare nelle complicanze metaboliche:

- la sindrome da iperalimentazione, o Overfeeding Syndrome (OS), che si presentava più frequente negli anni passati quando era abituale "iperalimentare" i pazienti;
- situazioni di iperglicemia/ipoglicemia (specialmente in assenza di monitoraggio della glicemia sin dall'inizio della terapia);
- ipertrigliceridemia;
- squilibri acido-base;
- complicanze epatobiliari;
- carenze di microelementi;
- malattia metabolica dell'osso.

Da tenere presente che le ultime quattro sono più frequentemente associate alla NPT.

Le complicanze meccaniche sono correlate principalmente al SNG, ma sono abbastanza rare e si possono prevenire e/o trattare, se precocemente individuate, con l'esperienza, un adeguato training tecnico, un attento nursing e un monitoraggio continuo. Bisogna inoltre ricordare che

un'adeguata informazione del paziente riguardo a quello che prevede il protocollo nutrizionale migliora l'adesione e la compliance al trattamento. Le complicanze gastrointestinali e meccaniche correlate all'infusione della NE sono:

- **Diarrea:** va definita quando il volume delle feci è $>$ a 250 ml e la frequenza è $>$ a 3-4 evacuazioni al giorno di materiale liquido. La si può prevenire iniziando l'infusione a basse velocità e calorie per poi progredire, come già detto, con steps di circa 20 mL/h/die. Il trattamento consiste nel ridurre la velocità di 20 ml/h o nell'interruzione momentanea dell'infusione, nel cambiamento del tipo di miscela utilizzando eventualmente della fibra solubile o fruttoligo-saccaridi (FOS) + probiotici. Va ricordata l'importanza dell'igiene orale anche nella prevenzione delle affezioni gastro-intestinali.
- **Distensione e dolori addominali crampiformi:** nella maggior parte dei casi questi disturbi si presentano nelle prime giornate di NE, sono collegati alla velocità di infusione o a volumi troppo elevati o a una peristalsi intestinale non buona. La prevenzione può consistere nel ridurre la velocità di infusione associando antidolorifici e procinetici.
- **Pirosi gastrica:** spesso legata alla presenza del sondino (corpo estraneo) nella cavità gastrica e all'uso di particolari antibiotici oltre a gastrite preesistente. Nella nostra esperienza tutti i pazienti mantengono in terapia dei protettori gastrici, e nel caso si manifesti questo sintomo viene controllata la posizione della sonda (sonde graduate) o si prova ad utilizzare l'infusione a intermittenza.
- **Stitichezza:** per lo più correlata all'uso di farmaci antidolorifici, alle modificazioni dello stile di vita del paziente, all'idratazione non adeguata, alla mancanza di fibre. La prevenzione prevede il controllo dell'introito idrico, l'uso delle fibre e il repentino intervento farmacologico con supposte o micro clismi (su prescrizione medica).
- **Vomito, rigurgito ed aspirazione nelle vie aeree:** l'aspirazione nelle vie aeree è sicuramente la complicanza più severa della NE. La prevenzione viene realizzata con il mantenimento del paziente con il busto a 30°-45° e con decubito laterale destro (se possibile), tale posizione viene mantenuta per 30' anche dopo la fine della somministrazione. Il controllo del ristagno gastrico, specialmente nelle fasi iniziali di NE, va fatto ogni 4-5 ore, ed in seguito in assenza di problematiche specifiche sempre prima di iniziare la NE. L'entità del ristagno gastrico non deve superare per due volte successive i 150-200 ml⁴, in caso contrario deve essere ridotta la velocità di infusione. Va inoltre controllato frequentemente il corretto posizio-

namento del sondino (sonde graduate), in quanto sono possibili suoi dislocamenti o sfilamenti. Fondamentale risulta infine il mantenimento di una regolare funzionalità intestinale.

- Ostruzione della sonda: con gli attuali prodotti nutrizionali preparati a livello industriale è piuttosto rara. Può essere prevenuta lavando la sonda ogni 4-6 ore e comunque introducendo 20-30 mL acqua ogni volta che si interrompe e si riprende l'infusione, evitando di somministrare farmaci non adeguatamente diluiti attraverso la sonda e miscele ad elevata viscosità o a basso pH. In caso di ostruzione si può utilizzare un lavaggio a pressione con acqua, bevande gassate, bicarbonato, enzimi pancreatici e ripercorrendo il lume del sondino con un mandrino tipo Seldinger o spazzole endoscopiche (metodiche ad alto rischio di complicanze). L'angolatura è dovuta il più delle volte a trascinamento del sondino all'interno del tubo digerente. Si può tentare di risolvere l'angolatura, retraendo parzialmente la sonda sotto guida radiologica, mentre la sua rimozione accidentale si previene ancorando con attenzione la sonda al naso e istruendo e motivando il paziente in modo adeguato.

Monitoraggio della Nutrizione Artificiale

L'accurato monitoraggio della NA nel tempo è indispensabile, oltre che per prevenire o minimizzare le complicanze, anche per valutare l'efficacia della terapia nutrizionale e adeguarla alle variazioni cliniche del paziente in relazione alla patologia di base.

La valutazione nutrizionale eseguita prima dell'inizio del trattamento, così come il calcolo dei fabbisogni, devono essere periodicamente ripetuti ad intervalli più ravvicinati se il paziente è in una situazione instabile, più distanziati quando il paziente è in una situazione clinica stabile.

Gli stessi parametri utilizzati per la valutazione nutrizionale pretrattamento servono per il monitoraggio e la valutazione dell'efficacia della terapia nutrizionale.

Nella nostra pratica i parametri utilizzati sono sempre peso, BMI, controllo dei valori biochimici (glicemia, proteine totali, albumina, transferina), immunologici (conta dei linfociti); tali parametri vengono settimanalmente controllati assieme ad una valutazione clinica da parte del medico. Vi sono studi che hanno dimostrato che i pazienti monitorati sviluppano meno complicanze e quindi richiedono minori costi rispetto ai pazienti non monitorati, soprattutto se il monitoraggio è la base per modificare il trattamento nutrizionale ed adeguarlo all'evoluzione clinica ed all'attività del paziente^{2,7,14}.

Ripresa della nutrizionale orale e follow-up nutrizionale a lungo termine

I tempi di ripresa della nutrizione per via orale variano in relazione al tipo di trattamento effettuato e alla situazione clinica del paziente. Nel paziente chirurgico, la gravità del deficit deglutitorio post-intervento è legata alla sede ed alla estensione della escissione, alle modalità di chiusura della breccia chirurgica, alla evoluzione del processo riparativo ed alle caratteristiche intrinseche del paziente (età, comorbidità, condizioni psichiche, ecc.).

Essendo i problemi nutrizionali del paziente disfagico dopo trattamento di neoplasie testa e collo complessi e plurifattoriali, è necessario che essi siano gestiti da un gruppo di lavoro interdisciplinare con specifiche competenze ed esperienze (foniatra, logopedista, dietista, infermiere professionale, psicologa)¹⁵.

La dietista in particolare mette in atto un follow-up nutrizionale che prevede:

- la raccolta dei parametri antropometrici, valutando i tempi e le modalità di dimagrimento;
- l'anamnesi alimentare, per valutare gli introiti nutrizionali spontanei;
- l'esecuzione di esami ematici (albumina, transferrina, linfociti totali);
- la stima dei fabbisogni calorico/proteici, in base all'attività svolta dal paziente;
- la scelta degli alimenti a consistenza modificata a seconda del tipo di disfagia presente, con eventuale utilizzo di addensanti;
- la cura dell'aspetto edonistico di ciò che viene offerto al paziente, coinvolgendolo attivamente (paziente e caregivers) nella scelta alimentare ed educandolo alla gestione della sua alimentazione.

Nei casi in cui la ripresa della deglutizione non sia completa, può essere utile o necessario utilizzare integratori alimentari o mantenere una NE notturna con accesso in genere gastrostomico^{9,10} da associare all'alimentazione orale ancora insufficiente a coprire i fabbisogni nutrizionali.

A questo proposito nella nostra regione esiste una normativa che garantisce la fornitura di integratori e di NE a domicilio grazie all'attivazione della Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD) da parte dello specialista mediante una specifica modulistica.

Una volta avviato il programma NAD, vengono programmati periodici controlli ambulatoriali che di norma avvengono a scadenza mensile.

Gli scopi che si prefigge la NAD¹⁶ sono i seguenti:

- garantire ai pazienti i fabbisogni nutrizionali, quando non sia possibile ottenerlo con dieta esclusivamente per os;

- migliorare la qualità di vita dei pazienti stessi permettendo loro di vivere nel proprio ambiente familiare, riprendendo quando possibile l'attività lavorativa e la vita di relazione;
- ridurre i costi legati all'ospedalizzazione.

Gli obiettivi del follow-up a lungo termine sono finalizzati a:

- monitorare frequentemente da parte del paziente (almeno ogni 7-10 giorni) l'andamento del peso e informare il centro di riferimento in modo di intervenire tempestivamente in caso di dimagrimento;
- monitorare e registrare la temperatura corporea, da parte del paziente, quando si verifichi il sospetto di inalazione del cibo o quando si presenti frequentemente tosse durante i pasti;
- compilazione da parte del paziente di un diario alimentare, consistente nell'annotare i cibi e le bevande consumati quotidianamente per periodi di 3-7 giorni (i soggetti devono essere motivati e collaboranti).

La dietista in base alle indicazioni mediche sulla evoluzione della malattia effettuerà:

- rivalutazione della corretta indicazione alla NAD;
- controllo dell'efficacia del trattamento in termini metabolici-nutrizionali e di qualità di vita;
- verifica della corretta esecuzione tecnica della metodica;
- messa in atto delle necessarie misure di prevenzione e trattamento delle complicanze.

Conclusioni

Nella nostra esperienza, la presa in carico nutrizionale, basata sulla collaborazione fra vari professionisti e sulla attenta e ripetuta valutazione nel tempo del paziente trattato per neoplasia della testa e del collo, permette la messa in atto di un sistematico e tempestivo sostegno nutrizionale e contribuisce in molti casi al recupero in tempi brevi di una completa alimentazione per via orale (senza ausilio di integratori o NE). La valutazione nutrizionale, come indicato dalle più importanti Linee Guida internazionali¹⁷⁻¹⁸, deve essere proseguita nel tempo dopo il termine del trattamento oncologico, in quanto sono dimostrati gli effetti positivi sul quadro clinico generale del soggetto e sul contenimento della perdita di peso, con conseguente riduzione, nell'insorgenza di quadri di malnutrizione e positive ripercussioni sulla morbidità e sulla mortalità della patologia neoplastica di base e sulla qualità stessa di vita del paziente.

Bibliografia

1. Riboli E, Kaaks R, Esteve J. Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:147-56.
2. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clinical Nutrition* 2006;25:224-44.
3. de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1126-9.
4. Linee Guida SINPE per Nutrizione Artificiale Ospedaliera. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002;S5:S1-171.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of head and neck cancer. 2006; www.sign.ac.uk
6. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:378-86.
7. Lochs H, Valentini L, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition. *Br J Nutrition* 2007;98:253-9.
8. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicenter trial. *Lancet* 2001;358:1487-92.
9. Motsch C. Reconstructive and rehabilitating methods in patients with dysphagia and nutritional disturbances. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2005;4:Doc11. Epub 2005 Sep 28.
10. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer* 2001;91:1785-90.
11. Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Bologna 2012.
12. WHO (World Health Organization): Protein and energy requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. *Bulletin of WHO* 1979;57:65-79.
13. NICE Guideline. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. 2006.
14. Hefberg AM, Lairson DR, Aday LA, et al. Economic implications of an early postoperative enteral feeding protocol. *J Am Dietet Assoc* 1999;99:802-7.
15. Gottschlich MM.(ed). The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum. A case-based approach – The adult patient. 2007.
16. Schindler O, Schindler A. La disfagia: un quadro multidisciplinare. *Suppl. Occhio Clinico, Utet Periodici*, Milano 2001.
17. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, et al. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology. Head and Neck Cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:596-650.
18. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):v184-6.

QUALITÀ DELLA VITA NEL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI ONCOLOGICI DELLA REGIONE TESTA E COLLO

C. Vicini, A. De Vito, E. Zecardo, G. D'Agostino

La valutazione della Qualità della Vita nel paziente oncologico (Quality of Life: QoL), sottoposto a terapia medica, radiante o chirurgica, è divenuta di primaria importanza da quando la Organizzazione Mondiale della Sanità ha introdotto il concetto di salute basato non solo sulla assenza di malattia e/o infermità, ma anche sul pieno senso di benessere fisico, mentale e sociale e viene considerata con sempre maggiore attenzione nella analisi critica dei risultati terapeutici¹.

I questionari inerenti la valutazione della QoL sono spesso correlati al grado e persistenza dei sintomi correlati al tumore o alle sue conseguenze anatomo-funzionali. Ci sono tre possibili relazioni tra i sintomi e la QoL:

1. come aumenta l'intensità dei sintomi, la QoL diminuisce in modo lineare,
2. i sintomi possono non influenzare la QoL fino a quando il sintomo non diventa intenso,
3. anche sintomi di lieve entità possono risultare in una marcata diminuzione della QoL (Fig. 1).

I pazienti affetti da tumore della regione testa-collo sono particolarmente esposti al peggioramento della QoL, per il ruolo anatomo-funzionale centrale di questa regione in funzioni primarie quali la respirazione, la degluti-

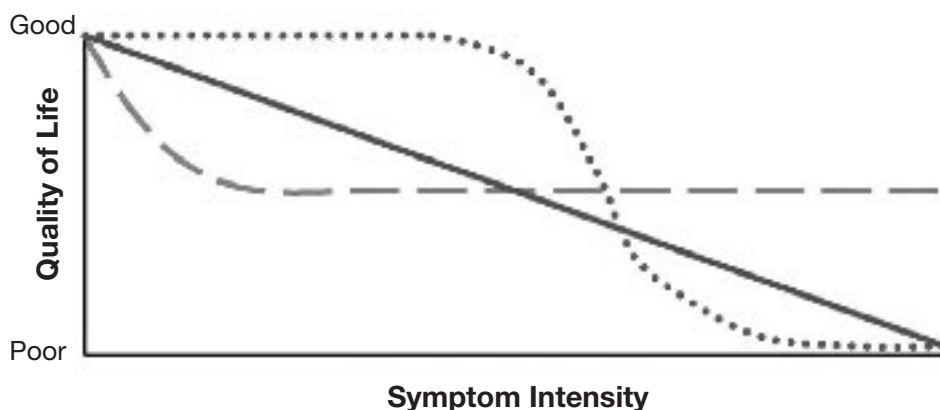


Fig.1: Relazione tra sintomi e Qualità di vita (da Cella et al.)².

zione e la fonazione. Inoltre sequele anatomiche demolitive a livello della regione cervico-facciale possono determinare effetti anche gravi nella sfera psico-sociale. La analisi dei fattori fisici e psichici che insorgono dalla diagnosi, alla terapia e al periodo post-trattamento risulta quindi di fondamentale importanza nel miglioramento della QoL di questi pazienti.

Dolore

Il dolore rappresenta il fattore più importante nella alterazione della QoL. In letteratura è riportato che un terzo dei pazienti sottoposti a trattamento oncologico nella regione testa-collo soffrono di frequente e/o persistente dolore, di intensità moderata-severa nei due terzi dei casi. Può essere acuto, in fase post-operatoria, o cronica, come per esempio nella disfunzione della spalla, secondaria a sacrificio del nervo spinale. Mentre con il tempo il dolore diminuisce nella maggior parte dei pazienti, in una piccola percentuale si verifica una persistente e a volte progressivamente invalidante sintomatologia algica. I pazienti con tumore della regione orofaringea possono sviluppare trisma, con conseguente dolore cronico. Frequenti sintomatologia algica si verifica a livello cervicale e della spalla, come sequela del sacrificio del nervo spinale in esiti di svuotamento laterocervicale radicale. La algia a livello della spalla si è notevolmente ridotta dopo interventi di svuotamento funzionale o selettivo. In alcuni casi la causa precisa del dolore e la sua percezione non può essere individuata. Certamente la tipologia e la severità del dolore dipendono dalla sede primitiva del tumore, la modalità di trattamento e il periodo post-operatorio³. Dato che risulta chiara la associazione tra dolore come sequela del trattamento di tumori della regione testa-collo e la alterazione della QoL del paziente, anche in termini psicosociali, un controllo effettivo della sintomatologia algica può influire significativamente in senso positivo sulla QoL generale.

Olfatto e Gusto

Tutte le modalità di trattamento oncologico (sia chirurgico che radiante) della regione testa-collo, possono determinare una significativa alterazione del senso del gusto e dell'olfatto, con sequele in termini di QoL. La chirurgia ha effetti diretti sull'olfatto (resezioni cranio-facciali) e il gusto (sacrificio del nervo linguale o faciale e asportazione di organi che svolgono la funzione gustatoria). Il trattamento chirurgico può avere anche effetti indiretti sul gusto e l'olfatto, come per esempio negli esiti di larin-

gectomia totale, con la esclusione del passaggio dell'aria dalle cavità nasali. La ipo-anosomia viene riportata nei due terzi dei pazienti laringectomizzati. Diversi gradi di disgeusia sono invece riportati negli esiti di pazienti radiotrattati a livello orofaringeo.

Salivazione e masticazione

Alterazione nella produzione quantitativa e qualitativa della saliva, così come problematiche inerenti la masticazione sono riportati molto frequentemente nei pazienti con tumori nella regione testa-collo o come conseguenza del trattamento eseguito. Considerando la presenza di sei ghiandole salivari maggiori e le centinaia di ghiandole salivari minori, il trattamento chirurgico determina raramente quadri gravi di xerostomia, che invece sono frequentemente riscontrati negli esiti della radioterapia. La terapia chirurgica, soprattutto quando molto demolitiva, può invece determinare quadri gravi di alterazione della masticazione, anche se la riabilitazione protesica o la ricostruzione con lembi microvascolari ha ridimensionato notevolmente la problematica.

Linguaggio

La alterazione del linguaggio è primariamente riportata quale conseguenza di interventi di laringectomia totale, ma anche trattamenti radianti che causino una alterazione della funzionalità muscolare del cavo orale e soprattutto faringeo possono determinare alterazioni importanti del linguaggio. La introduzione degli interventi di laringectomia parziale o della radioterapia hanno determinato un miglioramento generale della QoL nei pazienti, correlata più al miglioramento di altri fattori quali il dolore o la riduzione delle sequele psicosociali che alla effettiva capacità anatomico-funzionale produttiva dell'organo fonatorio.

Deglutizione

Quadri differenti di disfagia temporanea o persistente sono riportati nella quasi totalità dei pazienti trattati a livello del cavo orale, faringe e laringe. Il trattamento chirurgico può determinare quadri di severità crescente sia nella fase orale che orofaringea della deglutizione per il sacrificio chirurgico delle strutture anatomico-funzionali del cavo orale e del faringe. La penetrazione o la inalazione laringotracheale è invece la più importante

problematica riportata nei pazienti sottoposti a laringectomia parziale. La radioterapia può determinare quadri di disfagia come conseguenza della xerostomia o dell'impegno fibrotico o edematoso che si può verificare nelle fasi post-terapeutiche⁴.

Sequela psicosociali

Le conseguenze sulla QoL correlata a fattori psicosociali possono essere raggruppate in due momenti. Il momento della diagnosi di tumore, che genera apprensione sulla prognosi e sulle conseguenze fisiche, funzionali e sociali del trattamento. A medio-lungo termine dopo la terapia la QoL viene alterata a seconda delle reali sequela derivate dalla terapia. Differenti livelli di stress emotivo, depressione sino a tentativi di suicidio sono riportati in letteratura. Un quarto dei suicidi che avvengono in ospedale sono di pazienti affetti da tumore e di questi un quinto lo sono a livello della regione testa-collo. Inoltre il trattamento chirurgico a livello del distretto testa-collo determina spesso una alterazione estetica della regione, accentuata quando viene sacrificato il nervo faciale, come negli interventi a livello intracranico, temporale e parotideo, determinando gravi ripercussioni negative sulla accettazione della propria immagine estetica⁵.

Valutazione della qualità della vita nel paziente oncologico della regione testa-collo

Sebbene la QoL si riferisca alla percezione soggettiva e multidimensionale da parte del paziente, risulta di fondamentale importanza definire parametri quanto più possibili oggettivi, al fine di poter confrontare le diverse modalità di trattamento eseguito. Un adeguato strumento di valutazione della QoL dovrebbe essere un questionario di facile comprensione, compilazione e affidabile nella analisi dei risultati.

In letteratura sono riportati questionari QoL volti alla valutazione generale dello stato di salute della popolazione⁶. Anche se molti strumenti QoL generici sono stati sviluppati nel corso degli ultimi 30 anni, la Medical Outcomes Study-Short Form-36 (MOS SF-36)⁷ e la Sickness Impact Profile (SIP)⁸ sono i questionari QoL più comunemente usati, mentre tra i tests più accreditati per la valutazione del benessere psico-fisico del paziente oncologico della regione testa-collo sono riportati il Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT H&N; versione 4)⁹ e il test per la QoL specifico per i tumori della regione testa-collo dell'European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)¹⁰. Il **FACT H&N; versione 4** riporta una lista di 39 domande riguardanti l'aspetto fisico, sociale/familiare, emotivo e funzionale, dopo una validazione su una popolazione di 151 pazienti affetti da tumore della regione testa-collo. È stato inoltre formulato anche un test specifico per il solo distretto Naso faringeo che presenta sintomi distinti e pertanto compromissioni funzionali diverse e prende il nome di FACT NP. L'**EORTC QLQ-H&N35** è stato validato su una popolazione di 622 pazienti affetti da tumore della regione testa-collo, in uno studio multicentrico in 12 paesi europei e extraeuropei. Riporta una lista di 35 domande riguardanti il grado di dolore, la capacità deglutitoria e fonatoria e gli aspetti psicosociali prima dell'inizio e dopo la conclusione della terapia chirurgica o radiante. I risultati ottenuti hanno dimostrato una alta compliance e accettazione nella compilazione da parte del paziente.

Definire un miglioramento clinicamente significativo come risultato è più facile quando la misura dell'esito è per esempio la sopravvivenza. È intuitivamente ovvio che un aumento della sopravvivenza a 3 anni del 15% è clinicamente significativo. Tuttavia, la natura soggettiva della QoL ed i vari formati di risposta e metodi di valutazione utilizzati per l'auto-analisi nei questionari QoL rende difficile per il clinico interpretare i risultati¹¹. Tuttavia dalla analisi della letteratura si evince che agire nella riduzione di sintomi che influiscono sulla QoL generale, quali per esempio il dolore, può determinare un miglioramento della QoL stessa indipendentemente dalla terapia subita¹²⁻¹³. Il Veterans Affairs Larynx Preservation Study ha dimostrato che la QoL del paziente sottoposto ad intervento di laringectomia parziale era migliore del paziente sottoposto ad intervento di laringectomia totale più per la significativa riduzione del sintomo dolore che per la preservazione dell'organo fonatorio¹⁴. Singer et al. hanno del resto riportato che negli esiti di laringectomia totale, la QoL dei pazienti risulta significativamente deteriorata, soprattutto nel primo anno post-intervento ed in alcuni casi il recupero non si verifica nel follow-up¹⁵. Pierre et al.¹⁶ applicando il questionario EORTC QLQ-H&N35 in una popolazione con tumore della regione orofaringea e del cavo orale, liberi da tumore ad almeno 1 anno dal trattamento chirurgico con ricostruzione con lembo libero, hanno riportato un punteggio QoL globale di $69,3 \pm 22,7\%$ e ha rilevato che la QoL globale era strettamente correlata con lo stadio T e il grado di coinvolgimento del tumore della base della lingua, dai quali dipendono il tipo di trattamento chirurgico adottato e conseguentemente l'impatto psicosociale e il timing della ripresa di attività professionale. Interessanti i dati della letteratura inerenti la QoL nei pazienti con tumore della regione testa-collo sottoposti a trattamento chirurgico trans-orale con Robot chirurgico (TORS). Sia Dziegielewski et al.¹⁷ che Hurtuk et al.¹⁸

hanno riportato alti e promettenti punteggi della QoL a breve termine e dopo 1 anno dalla terapia.

La introduzione e l'utilizzo dei questionari che valutino la QoL nei pazienti affetti da tumore della regione testa-collo è di fondamentale importanza se, oltre al miglioramento della sopravvivenza, la introduzione di trattamenti sempre più conservativi determineranno il mantenimento di una QoL accettabile da parte del paziente¹⁹. Utilizzati finora per lo più a scopo di ricerca, si auspica che la compilazione e analisi dei questionari generali e specifici sulla QoL diventi di applicazione clinica routinaria, soprattutto per rendere possibile il miglioramento di tutti i fattori che influiscono negativamente sulla QoL e migliorare quindi i risultati ottenuti.

Bibliografia

1. Murphy BA, Ridner S, Wells N, et al. Quality of life research in head and neck cancer: A review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:251-67.
2. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The functional assessment of Cancer Therapy Scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11:570-9.
3. Karvonen CA, Ronis DL, Fowler KE, et al. Quality of life scores predict survival among patients with head and neck cancer. *JCO* 2008;26:2754-60.
4. Fang FM, Tien Y, Teng Y, et al. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer* 2004;100:425-32.
5. Fiore C. Un progetto di ricerca sulla Qualità della Vita in Oncologia. *Prendersi cura* 2009;1:24-8.
6. Silveira AP, Gonçalves J, Sequeira T, et al. Patient reported outcomes in head and neck cancer: selecting instruments for quality of life integration in clinical protocols. *Head Neck Oncol* 2010;32:2-9.
7. Ware JE, Sherbourne CD. The Mos 36 items short form Health Survey (SF-36). *Med Care* 1992;30:473-83.
8. Shah J. Quality of life and functional rehabilitation. In: Shah J. *Head Neck surgery & oncology*. Fourth edition. Philadelphia, Elsevier. 2012.
9. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Questionnaires. FACT-HN_ENG_Final_Ver4_Nov07. <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>
10. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life group. *Eur J Cancer* 2000;36:1796-807.
11. Lunghi F. Conservazione d'organo nei tumori testa collo. Relazione Ufficiale XXVI Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI. Udine, 20-22 settembre 2002.
12. Karnofsky DA. The clinical Evaluation of chemotherapy agent in cancer, in: Macloed CM. *Evaluation of chemiotherapeutic agent*. New York, Columbia University Press, 1949.
13. Funk G. Clinical significance of health status assessment measures in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:825-9.
14. RE Hillman MJ Walsh, GT Wolf, et al. Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;172:1-27.
15. Singer S, Danker H, Guntinas-Lichius O, et al. Quality of life before and after laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. *Head Neck* 2013;1. doi: 10.1002/hed.23305. [Epub ahead of print].
16. Pierre CS, Dassonville O, Chamorey E, et al. Long-term quality of life and its predictive factors after oncologic surgery and microvascular reconstruction in patients with oral or oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;16. [Epub ahead of print].

17. Dziegielewski PT, Teknos TN, Durmus K, et al. Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Cancer: Long-term Quality of Life and Functional Outcomes. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;10:1-9.
18. Hurtuk AM, Marcinow A, Agrawal A. Quality-of-life outcomes in transoral robotic surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:68-73.
19. Aaronson NK, Meyerowitz BE, Bard M, et al. Quality of life research in Oncology. Past achievements and future priorities. *Cancer* 1991;67(suppl 3):839-43.

IL FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTI INTEGRATI

M. Signor, C. Rossetto, M.G. Rugiu

I tumori delle vie aerodigestive superiori rappresentano in Italia circa il 4,1% dei tumori maligni che insorgono nella popolazione maschile e l'1,3% di quelli che insorgono nella popolazione femminile. L'incidenza media annua è di 29,2 nuovi casi ogni 100.000 uomini (circa 10.000 casi annui) e 6,9 casi ogni 100.000 donne (circa 2.000 casi annui) con dati superiori alla media per il Nord Est (oltre 35/100.000 nei maschi)¹. Per varie ragioni, è prevalente la diagnosi in fase avanzata loco regionale, corrispondente almeno al III, spesso al IV, stadio secondo la classificazione TNM dell'AJCC 2010^{2,3}. In tali complesse situazioni cliniche, le linee guida internazionali raccomandano le integrazioni delle singole modalità di cura loco regionali (in genere Chirurgia e Radioterapia) con i trattamenti chemioterapici (CT) sistemici secondo diverse tempistiche e peculiarità⁴. Il razionale di tali trattamenti è basato sulla ricerca del miglior controllo locale/sistemico, con impatto sulla sopravvivenza, e sulla tutela anatomico-funzionale, con incremento della qualità di vita³.

Spesso, il raggiungimento di questi risultati è subordinato all'attività del *Multidisciplinary Team* (MDT), dove le analisi condivise dei casi vengono ripetute in diverse fasi dell'assistenza, incoraggiando i pazienti e i familiari a partecipare. L'MDT garantisce una migliore assistenza ma, per essere veramente efficace, deve strutturare i Piani Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) dedicando particolare attenzione alle interazioni ed alle tempistiche operative. Ciò è indispensabile al momento della prima proposta terapeutica condivisa, ma risulta fondamentale anche nelle fasi successive del follow-up (FU). In effetti, i trattamenti integrati hanno delle peculiarità che li distinguono nettamente dalle cure monodisciplinari e che costituiscono il presupposto razionale alla realizzazione di un PDTA dedicato anche per il FU⁵.

Le criticità principali del FU multidisciplinare sono:

1. la definizione della risposta ai trattamenti singoli ed integrati concomitanti e/o sequenziali con associata pianificazione delle fasi di cura successive⁶⁻⁸;
2. l'analisi dei risultati funzionali a breve, medio e lungo termine con associati indirizzi riabilitativi⁹⁻¹³;
3. la classificazione delle tossicità specifiche a breve, medio e lungo termine associata alle proposte di gestione delle sequele^{14,15}.

Queste peculiarità dei trattamenti integrati evidenziano sia la necessità di criteri condivisi ed oggettivi di analisi dei risultati sia la complessità della loro interpretazione, classificazione e gestione, diventando gli obiettivi primari del FU specifico. Ne deriva che l'attività del MDT diventa cruciale nella prima valutazione del paziente eseguita generalmente entro uno-due mesi dal termine dei trattamenti integrati, in quanto condizionante la quantità e la qualità di vita successiva del paziente esaminato ed essendo inoltre la sede della pianificazione di un FU adattato e personalizzato. Successivamente, la massima attenzione è rivolta alla diagnosi precoce delle recidive che si verificano in genere entro i primi due anni dalla fine del trattamento. Boysen et al. hanno valutato in uno studio prospettico 661 pazienti affetti da neoplasie squamose del capo-collo che, dopo il completamento del programma terapeutico, sono stati seguiti ogni 2-3 mesi per i primi 2 anni ed ogni 3-4 mesi per i successivi 3 anni, individuando 220 recidive. Gli Autori hanno calcolato il *recurrence pick-up rate* e il conseguente *cure rate* per il numero di visite di FU eseguite, rilevando che il *recurrence cure rate* per i pazienti sottoposti a trattamento integrato chirurgia-radioterapia è pari a 1:250 visite, stimando che circa un terzo delle visite di controllo poteva essere evitato senza aumentare il numero delle recidive precoci riscontrate e suggerendo che il follow-up dopo il terzo anno dovrebbe essere concentrato sulla ricerca di seconde neoplasie primitive delle prime vie aereo-digestive e del tratto respiratorio¹⁶.

Inoltre, poiché, in caso di recidiva, la sopravvivenza sembra essere condizionata sia dalla localizzazione ed estensione lesionale, che dai tempi, dalle tecniche e dalle modalità terapeutiche impiegate, appare determinante il contributo polidisciplinare nella strutturazione di un programma di sorveglianza accurato e stretto che possa avere un impatto positivo sulla storia naturale di queste neoplasie¹⁷.

La *Good Clinical Practice* suggerisce ulteriori obiettivi del FU che potremmo definire secondari. Essi sono:

1. la diagnosi precoce delle neoplasie metacrone;
2. l'analisi dell'impatto sulla Qualità di vita a medio-lungo termine;
3. l'Audit interno sulla Qualità delle cure.

La diagnosi precoce delle neoplasie metacrone è un compito attribuibile allo specialista ORL al quale l'MDT affida il paziente per il FU specifico dopo i trattamenti integrati, specialmente se in un protocollo condiviso e validato¹⁸. Una valutazione polidisciplinare potrebbe comunque essere utile per valutazioni di predisposizione genetica, per programmi di rimozione della dipendenza alcool tabagica e per ricerche di chemio-prevenzione¹⁹⁻²¹.

L'analisi dell'impatto sulla Qualità di vita costituisce un importante *Patient Related Outcome*, poiché i pazienti vengono posti al centro del processo di cura e la loro opinione diventa oggetto di valutazione degli stessi interventi sanitari. In tal senso, per il FU dei trattamenti integrati, l'MDT deve individuare gli strumenti generici e/o specifici per sede/trattamento e definire le aree di studio o ricerca, previa analisi predittiva della compliance dei questionari. Esempio paradigmatico è la somministrazione del questionario EORTC QLQ-H&N35 formulato in 35 domande che ricoprono sette domini, somministrabile con cadenza annuale o alla comparsa di un evento avverso²²⁻²⁴. Infine obiettivo del FU dei trattamenti integrati è la realizzazione di un Audit interno sulla Qualità delle cure complesse che permetta di superare il limite della super specializzazione garantendo la visione olistica della cultura medica e, soprattutto, l'unità dei processi di valutazione, di decisione e di cura con il paziente. Possibili riscontri positivi sono:

- a. l'adeguatezza dello *staging* e l'appropriatezza del trattamento;
- b. la tempistica, la coerenza, la continuità e il coordinamento delle cure;
- c. la buona comunicazione tra professionisti e i malati con reciproca gratificazione;
- d. il coinvolgimento nei trial clinici;
- e. la formazione professionale continua;
- f. la migliore gestione del rischio clinico.

A sua volta l'Audit, applicabile al FU delle cure associate, potrebbe rappresentare il presupposto per elaborare un Progetto di Ricerca Gestionale, che si proponga come obiettivo di promuovere e riconoscere formalmente i MDT, di supportarli sul piano logistico e organizzativo, di monitorarne e verificarne l'attività, analizzandone le fasi mediante l'applicazione dei metodi dell'*Health Technology Assessment* rispetto ai modelli organizzativi complessi²⁵.

Le metodiche e le tempistiche del FU specifico per i trattamenti integrati sono pianificate in relazione agli obiettivi citati. Per esempio, l'attuale operatività *standard*, in Udine, prevede la rivalutazione polidisciplinare al termine di ogni fase terapeutica: ad esempio nel caso di un carcinoma spinocellulare dell'orofaringe, cT3N1, verrà pianificata la visita collegiale con *restaging* radiologico, endoscopico e funzionale al termine della polichemioterapia di induzione e circa 2 mesi dopo la Radioterapia ad Intensità Modulata associata a 2-3 cicli di CisDiamminoDicloro-Platino concomitanti; se non vengono evidenziate opzioni chirurgiche, il FU proseguirà a carico dell'ambulatorio oncologico ORL con cadenze concordate ricorrendo a ulteriori valutazioni polidisciplinari annuali o al rilievo di eventi. Ovviamente, metodi e tempi, cambiano se il trattamento

integrato rientra in protocolli di ricerca. Inoltre, sono strutturati percorsi paralleli di riabilitazione funzionale e/o di monitoraggio nutrizionale e/o di terapia antalgica anche in gestione domiciliare; purtroppo, non sono, attualmente, sostenibili indagini dedicate alla Qualità di Vita.

In ogni caso, nel FU specifico per i trattamenti integrati, sono identificabili tre principali *stakeholders*: il paziente, gli specialisti del MDT ed il Sistema Sanitario. Per il paziente, le priorità del FU sono la quantità e la qualità di vita, ma anche la sicurezza e la serenità che derivano dal mantenimento della relazione con i medici referenti della patologia. Per gli specialisti del MDT, le priorità sono il rilievo sia dei risultati clinici in termini di controllo loco regionale, tossicità e sequele funzionali sia la diagnosi precoce di neoplasie metacrone. Per il Sistema Sanitario la priorità sono le analisi costo/efficacia, attualmente non disponibili, e la realizzazione di Piani Diagnostico-Terapeutici Assistenziali per i diversi programmi di FU specifico per i trattamenti integrati. Peraltro, esistono fondati motivi per sostenere la necessità del FU anche in assenza di prove di efficacia, raccolte secondo i canoni classici della *Evidence Based Medicine*. In effetti, anche se nel prossimo futuro si dovesse dimostrare che non si modificano gli esiti clinici, ancora vi sarebbero ragioni, di natura non strettamente clinica, per affermarne la necessità. Tra queste, vi sono alcuni diritti del paziente come cittadino, al quale ogni organizzazione delle cure deve rispetto, a prescindere dalle considerazioni di tipo tecnico e nonostante le modalità organizzative assistenziali non vengano considerate nell'allocazione delle risorse. Un malato di cancro deve essere preso in carico, dall'inizio alla fine del suo percorso di diagnosi e cura, da qualcuno che padroneggi tutto quello che occorre sapere e fare: poiché, oggi ormai, nessun singolo professionista può arrivare a ciò, per evitare discontinuità è necessario che ad assumersi questa responsabilità sia un gruppo di operatori, ben addestrato a intraprendere e mantenere la relazione di cura come una entità coerente.

In conclusione, il follow-up dopo trattamenti integrati deve:

- variare da centro a centro, in quanto funzionale all'epidemiologia e all'*expertise* locale;
- essere flessibile e facilmente integrabile in un MDT;
- personalizzato e distinto secondo l'intento terapeutico, radicale o palliativo;
- comprendere un *evidence-based surveillance protocol* o un algoritmo predittivo che identifichi i pazienti ad alto rischio di neoplasie metacrone.

Questi sono i presupposti per il conseguimento degli obiettivi citati, la soddisfazione di tutti gli *stakeholders* e, soprattutto, la migliore tutela dell'alleanza terapeutica medico-paziente¹⁷.

Bibliografia

1. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, Rapporto 2009. *Epidemiol Prev* 2009;33 (Suppl 1):1-168.
2. AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition. New York, Springer Ed. 2010.
3. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th Revised edn. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
4. NCCN Guidelines™ Version 2.2012. Head and neck cancers. Online at nccn.org.
5. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. EHNS-ESMOESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v184-6.
6. Malone JP, Gerberi MAT, Vasireddy S, et al. Early prediction of response to chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1119-25.
7. Yom SS, Machtay M, Biel MA, et al. Survival impact of planned restaging and early surgical salvage following definitive chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx and hypopharynx. *Am J Clin Oncol* 2005;28: 385-92.
8. Som PM, Lawson W, Genden EM. The post-treatment neck: clinical and imaging considerations. In: Som PM, Curtin HD, editors. *Head and neck imaging*. 5th ed. Mosby: St. Louis, Mo; 2011. p. 2771-822.
9. World Health Organization. ICF—International Classification of Functioning, Disability and Health. available: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>. 2001;Geneva.
10. Tschiesner U, Rogers SN, Dietz A, et al. Development of ICF Core Sets for head and neck cancer. *Head Neck* 2010;32:210-20.
11. Tschiesner U, Linseisen E, Coenen M, et al. Evaluating sequelae after head and neck cancer from the patient perspective with the help of the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:425-36.
12. Rogers SN, Forgie S, Lowe D, et al. Development of the brief ICF core set for head and neck cancer as a patient self-completed questionnaire. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:975-82.
13. Tschiesner U. Changing the Perspective: Current Trends in the Assessment of Functional Outcome in Patients with Head and Neck Cancer. *Curr Oncol Rep* 2011;13:126-31.
14. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, et al. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:213-25.
15. Funk G, Karnell L, Christensen A, et al. Comprehensive head and neck oncology health status assessment. *Head Neck* 2003;25:561-75.
16. Boysen M. Value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Recent Results Cancer Res* 1994;134:205-14.
17. Kothari P, Trinidad A, Hewitt RJ, et al. The follow-up of patients with head and neck cancer: an analysis of 1,039 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1191-200.

18. Bradley JP, Bradley TP. Searching for metachronous tumours in patients with head and neck cancer: the ideal protocol! *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:124–33.
19. Nogueira CP, Dolan RW, Gooley J, et al. Inactivation of p53 and amplification of cyclin D1 correlate with clinical outcome in head and neck cancer. *Laryngoscope* 1998;108:345–50.
20. Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, et al. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma: too much for too little? *Head Neck* 2003;25:990–99.
21. Agrawal A, de Silva BW, Buckley BM, et al. Role of physician versus the patient in the detection of recurrent disease following treatment of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2004;114:232–5.
22. Mehanna MH. Will measuring quality of life in head and neck cancer alter individuals' treatment? *Curr Op Otolaryng Head Neck Surg* 2007;15:57–62.
23. Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, et al. Head and neck quality of life instrument. 2005 www.med.umich.edu/oto/scoring.htm
24. Mapi Reserach Institute. ProQuolid: Patient reported outcome and quality of life instruments database. 2010 <http://www.proqolid.org/>.
25. Westin T, Stalfors J. Tumor boards/multidisciplinary head and neck cancer meetings: are they of value to patients, treating staff or a political additional drain on healthcare resources? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:103–7.

**PROBLEMATICHE SPECIFICHE
DEL FOLLOW-UP
PER SEDE TUMORALE**

IL CONTRIBUTO DEL TNM AL FOLLOW-UP DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

M. Piemonte

Il sistema classificativo dei tumori maligni TNM è certamente quello che già da molti anni ha incontrato maggiore consenso a livello nazionale ed internazionale e, con piccole ma progressive evoluzioni, ha potuto meglio rispondere alle esigenze della clinica e della ricerca in oncologia¹⁻⁵.

L'attuale sistema classificativo TNM fa riferimento 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.)⁴.

Tra tutti i sistemi proposti il TNM sembra descrivere in modo più completo e attendibile i quadri oncologici e le loro correlazioni con la prognosi e apporta quindi un contributo irrinunciabile all'inquadramento diagnostico e alla pianificazione terapeutica dei tumori maligni.

I tumori della testa e del collo sono compresi in questo sistema con capitoli specifici riferiti alle diverse sedi anatomiche:

- labbra e cavità orale;
- faringe: orofaringe, rinofaringe, ipofaringe;
- laringe;
- seni mascellari;
- cavità nasali e seni etmoidali;
- melanoma maligno delle mucose;
- ghiandole salivari maggiori;
- tiroide.

Gli obiettivi del Sistema TNM, specificatamente definiti nel manuale TNM (7^a Edizione 2009)⁴, sono così descritti:

1. aiutare il clinico nella pianificazione del trattamento
2. fornire delle indicazioni per la prognosi
3. agevolare la valutazione dei risultati del trattamento
4. facilitare lo scambio di informazioni tra centri di cura
5. contribuire alla continua ricerca sui tumori umani
6. supportare le attività per il controllo del cancro.

Appare dunque evidente che le finalità principali del Sistema TNM non sembrano a prima vista correlate al follow-up oncologico, che infatti non

viene mai citato esplicitamente nel capitolo introduttivo del Manuale con la descrizione sistematica e generale del TNM.

Tuttavia, ad una più attenta disamina del Sistema TNM, ci si accorge che il tempo assistenziale del follow-up oncologico dopo terapia primaria di un tumore maligno non può prescindere dal TNM così come diverse finalità del Sistema TNM non potrebbero essere compiutamente e correttamente conseguite senza un follow-up attento ed efficace.

Dal punto di vista formale, il Sistema TNM prevede esplicitamente due concetti classificativi che, pur non influenzando il raggruppamento in stadi, richiedono un'analisi separata dei casi e che influiscono o incidono significativamente sulla programmazione e il decorso del follow-up oncologico⁴.

1. *“Tumore residuo”*, identificato come assenza/presenza di tumore residuo dopo trattamento primario e identificato dal simbolo “R”.

Il Manuale TNM – 7^a Edizione riferisce che “tale classificazione riflette gli effetti della terapia, indirizza le ulteriori procedure terapeutiche e rappresenta un importante predittore di prognosi”.

Le classi di “R”, suscettibili di maggiore precisazione nel corso del “follow-up”, sono rispettivamente:

- RX – Presenza di tumore residuo non valutabile
- R0 – Assenza di tumore residuo
- R1 – Evidenza microscopica di tumore residuo
- R2 – Evidenza macroscopica di tumore residuo.

Una nota specifica sottolinea l'importanza di precisare sempre se il concetto di “R” è limitato al T primitivo o esteso anche a manifestazioni neoplastiche locali o regionali.

2. *“Tumore recidivo”*, identificato dal “descrittore aggiuntivo” “r”, quando il tumore viene nuovamente identificato dopo un intervallo libero di malattia.

Dal punto di vista clinico, il Sistema TNM presenta immediate ed evidenti conseguenze sulla pianificazione del follow-up.

Già la valutazione clinico-strumentale, la classificazione e la stadiazione dei tumori maligni, agevolate scientificamente e clinicamente dal Sistema TNM, incidono “ab ovo” in modo significativo sulla impostazione del programma di follow-up post-terapeutico in quanto permettono la stratificazione dei pazienti in diversi gradi di rischio (basso, medio, alto) di recidiva/ripresa di malattia.

In diversi istotipi e sedi tumorali, il riconoscimento del grado di rischio è suscettibile di influire non solo sull'approccio terapeutico e sulla sua maggiore o minore aggressività, ma anche sull'impostazione del pro-

gramma di follow-up in un contesto di appropriatezza clinica e organizzativo-gestionale.

Inoltre la pianificazione del trattamento sulla base dell'inquadramento classificativo TNM (e quindi la sua esecuzione in forma di monoterapia o di terapia integrata multimodale, con le relative ricadute e conseguenze anatomo-funzionali) e le indicazioni prognostiche insite nella stadiazione clinica pre-terapeutica e post-terapeutica (pTNM), descritte come prime due finalità del TNM, presentano indiscutibili ricadute sia sulla programmazione, sia sull'esecuzione del programma di follow-up oncologico e dei momenti di controllo clinico-diagnostico e riabilitativo.

Se la classificazione/stadiazione "di base" sec. TNM è essenziale per una corretta e ragionata impostazione terapeutica (follow-up incluso), è altrettanto vero che alcuni "descrittori aggiuntivi" e "descrittori opzionali" previsti dal Sistema TNM possono suggerire particolari attenzioni o provvedimenti nell'ambito di un follow-up "patient-oriented" o "patient-tailored"^{4,6}:

- il simbolo "m", impiegato per indicare tumori primitivi multipli in una singola sede
- il simbolo "r", impiegato per le recidive neoplastiche
- il fattore L – Invasione linfatica
 - LX Invasione linfatica non valutabile
 - L0 Assenza di invasione linfatica
 - L1 Invasione linfatica
- Il fattore V – Invasione venosa
 - VX Invasione venosa non valutabile
 - V0 Assenza di invasione venosa
 - V1 Invasione venosa microscopica
 - V2 Invasione venosa macroscopica
- Il fattore Pn – Invasione perineurale
 - PnX Invasione perineurale non valutabile
 - Pn0 Assenza di invasione perineurale
 - Pn1 Invasione perineurale
- Il fattore R – Tumore residuo (già descritto nel paragrafo precedente).

Infine l'incrocio della classificazione TNM con i risultati clinici del follow-up oncologico ai diversi "end points" (a 1, 3, 5, 10, 20 anni) permette di valutare correttamente l'efficacia delle terapie attuate nel singolo versus gruppi omogenei di pazienti equipollenti nonché la validità del follow-up stesso.

Dal punto di vista epidemiologico, scientifico e della ricerca oncologica, la classificazione TNM appare irrinunciabile durante e dopo follow-

up oncologico per assicurare l'uniformità e la significatività dei dati clinici e statistici raccolti, al fine di perseguire e raggiungere gli ultimi quattro obiettivi del Sistema TNM:

- agevolare la valutazione dei risultati del trattamento;
- facilitare lo scambio di informazioni tra centri di cura;
- contribuire alla continua ricerca sui tumori umani;
- supportare le attività per il controllo del cancro.

Si può sottolineare a questo proposito che ormai la quasi totalità dei lavori scientifici e delle casistiche riportate in letteratura o nei "report" epidemiologici ufficiali delle Istituzioni Sanitarie e delle Società Scientifiche in merito alle patologie oncologiche fa riferimento alla classificazione TNM e ai raggruppamenti in stadi sec. TNM per ogni descrizione o inferenza in merito a diagnosi, terapia (chirurgia, radioterapia, terapia medica, terapia integrata multimodale, riabilitazione) e risultati.

Limiti della classificazione TNM con ricaduta sul follow-up

Nonostante i continui tentativi di miglioramento e le periodiche revisioni, il sistema TNM non soddisfa pienamente tutte le esigenze attuali e ha via via evidenziato nel corso degli anni, a fronte della costante e spesso rivoluzionaria evoluzione della scienza medica e dell'oncologia in particolare, alcuni limiti intrinseci di non facile superamento o correzione^{2,7-10}.

Il limite principale è insito nella natura stessa del sistema TNM, che è stato fondato negli anni '50 su criteri anamnestici, clinico-morfologici, istopatologici e di "imaging". Fondamenti così precisi e rigorosi mal si dispongono nei confronti di possibili, ulteriori evoluzioni del sistema su basi diverse ed è quindi probabile che alcune limitazioni del sistema stesso restino immutate anche in futuro.

Il Sistema TNM è nato prevalentemente come sistema a fini chirurgici, quando radioterapia e chemioterapia non rientravano ancora nell'ottica della terapia oncologica, e con il passare dei decenni continua ad essere un sistema classificativo e prognostico "finalizzato alla chirurgia" ("surgically aimed").

In una condizione sostanzialmente "rigida" dei principi ispiratori del Sistema TNM, si osservano per contro:

- l'introduzione di nuovi mezzi diagnostici, che favoriscono la diagnosi precoce;
- l'introduzione di nuovi approcci terapeutici mono- o politerapici (integrati), che modificano il comportamento "biologico" dei tumori;

- l'introduzione di "markers" biologici che interferiscono con la diagnosi precoce, la diagnosi iniziale e il "follow-up" delle neoplasie.

Queste innovazioni rivestono particolare interesse in oncologia "Testa e Collo", in cui l'approccio diagnostico multi specialistico e la terapia integrata rappresentano l'ordinarietà quotidiana.

Le conseguenze più rilevanti di queste modificazioni sulla significatività e sull'attendibilità clinica e prognostica del Sistema TNM ricadono non solo sulla corretta classificazione e sulla stadiazione dei tumori, sulla pianificazione terapeutica e sulla precisazione prognostica, ma di necessità introducono elementi di incertezza e variabilità anche in ambito di follow-up per i seguenti motivi⁹.

- La diagnosi precoce dei tumori (a seguito di "screening" o di tecniche diagnostiche più "sensibili") modifica in senso migliorativo verso gli Stadi di malattia iniziale (I e II) l'inquadramento della casistica, rendendo più difficoltose e imprecise le valutazioni prognostiche soprattutto di neoplasie a potenzialità evolutiva grave (alle quali dovrebbe essere riservato non solo un trattamento più aggressivo ma anche un follow-up più stretto e rigoroso).
- L'introduzione delle nuove terapie (terapie neoadiuvanti, terapie ormonali/antiormonali, chemioterapia, moderna radioterapia, terapie monoclonali molecolari "targeted") determina non solo importanti modificazioni nella sopravvivenza, attualmente non prevedibili sulla base degli Stadi sec. TNM, ma anche esigenze di follow-up del tutto diversificate e ben più articolate e complesse.
- Il Sistema TNM si interfaccia malamente con la continua introduzione di nuovi "markers" biologici nella diagnosi e nel "follow-up", che a tutt'oggi non possono trovare spazio di integrazione o confronto con la stadiazione oncologica in vigore e quindi con le conseguenti pianificazioni di follow-up.

Conclusioni

Il Sistema TNM riveste oggi un ruolo fondamentale in oncologia, compresa in particolare l'oncologia "testa e collo", riconosciuto e condiviso univocamente in tutto il mondo.

Anche il follow-up oncologico trae indiscutibile giovamento dall'oculato e corretto impiego della classificazione e dalla stadiazione sec. TNM dei tumori maligni, con facilitazione della programmazione, uniformità dei comportamenti, verificabilità e attendibilità dei risultati.

Tuttavia appare evidente, anche a una disamina inevitabilmente superficiale, la delicata problematica di integrare correttamente e con “appropriatezza” clinica e organizzativa i parametri di classificazione/stadiazione sec. TNM e le esigenze realistiche di un efficace follow-up oncologico. Ancora una volta sarà la valutazione del medico “oncologo” curante (chirurgo ORL, radioterapista, oncologo medico), sulla base delle condizioni del paziente, delle necessità cliniche, delle disponibilità organizzative e dei protocolli assistenziali in essere a riconoscere le modalità e le tempistiche più rispondenti alle esigenze di ogni singolo caso di tumore maligno.

Bibliografia

1. 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;4:53-61.
2. Damiani V. Attualità e limiti del TNM nel distretto cervico-cefalico. Quaderni di Agg. AOOI n° 29. Torgraf Ed., Lecce, 2012.
3. Harrison LB, Sessions R, Hong WK. Head and Neck Cancer: A multidisciplinary approach. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London, 2009.
4. U.I.C.C. TNM. Classificazione dei tumori maligni (7^a Edizione). Raffaello Cortina Ed., 2009.
5. Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, et al. Changes in the TNM classification of head and neck tumors. *Pathologie* 2010;31:339-43.
6. U.I.C.C. TNM Supplement. A commentary on Uniform Use, 3rd Edition. Wiley Ed., New York, 2003.
7. Burke HB. Outcome Prediction and the Future of the TNM Staging System. *J Nat Cancer Inst* 2004;96:1408-9.
8. O'Sullivan B, Shah J. New TNM staging criteria for head and neck tumors. *Semin Surg Oncol* 2003;21:30-42.
9. Piemonte M. Limite del TNM nella tiroide. In: Damiani V. Attualità e limiti del TNM nel distretto cervico-cefalico. Quaderni di Agg. AOOI n° 29; pagg. 197-210. Torgraf Ed., Lecce, 2012.
10. Sobin LH. Cancer staging: future directions for the TNM classification. *Semin Surg Oncol* 1992;8:107-10.

IL FOLLOW-UP NEI TUMORI DEL CAVO ORALE

C. Miani, I.J. Fernandez

Considerazioni generali

I carcinomi del cavo orale rappresentano, nell'ambito della definizione dei follow-up ottimali per le neoplasie testa e collo, un capitolo importante a causa della loro elevata incidenza, della facilità di recidiva e delle caratteristiche anatomico-cliniche spesso molto modificate dall'eventuale trattamento chirurgico.

Il follow-up è un elemento chiave nel management della patologia neoplastica del cavo orale, sia per la necessità di identificare precocemente la persistenza o la recidiva di patologia dopo trattamento chirurgico o combinato sia di controllare la risposta al trattamento chemio/radiante esclusivo, peraltro più raro in questa sede testa e collo.

Nei casi trattati primariamente o secondariamente con chirurgia, l'utilizzo sempre più frequente di lembi ricostruttivi, se da un lato rende possibile trattare neoplasie con estensione molto importante, dall'altro rappresenta una specie di "cortina di nebbia" sotto la quale viene "nascosto" il campo operatorio di resezione del tumore primitivo, di modo tale che non è infrequente l'insorgenza di recidive locali al di sotto dei lembi ricostruttivi, che spesso si svela clinicamente con segni e sintomi piuttosto tardivi.

La percentuale non trascurabile di ripresa di malattia dopo il trattamento di prima linea, rende il follow-up di vitale importanza per un recupero tempestivo del controllo della patologia.

La programmazione e l'accurata selezione degli esami strumentali complementari, da associare alla normale valutazione clinica, sono fondamentali per identificare precisamente ed in tempo utile eventuali recidive di malattia ed evitare di incorrere in falsi positivi con le conseguenti ripercussioni psicologiche e di morbidità (biopsie, chirurgia), ed ottimizzare il più possibile i costi assistenziali per il sistema sanitario e per il paziente (trasferimenti/albergo).

Da non sottovalutare inoltre la probabilità di riscontrare neoplasie multiple sincrone o metacrone sia a carico delle restanti vie aerodigestive superiori che a carico di altri distretti (polmone, esofago, stomaco, ecc.), legate ai fattori di rischio neoplastico in comune tra le varie sedi, come il fumo, l'alcool, gli eventuali fattori sistemici come l'alterazione dell'immunosorveglianza, ecc. Inoltre, è da considerare la possibilità di patolo-

gia radio-indotta come, ad esempio, l'ipotiroidismo e le neoplasie della tiroide in pazienti sottoposti ad irradiazione cervicale.

Infine il follow-up è un momento fondamentale anche nella prevenzione e trattamento degli eventuali disturbi collaterali, conseguenti alle singole terapie o alla combinazione di diverse terapie, che finiscono per incidere in maniera significativa sulla qualità della vita del paziente oncologico. In particolar modo, per la sede del cavo orale, il follow-up odontostomatologico e/o maxillo-facciale si rende indispensabile sia sul versante riabilitativo, grazie alla possibilità di implantologia su ricostruzioni mandibolari¹, sia per l'elevata incidenza di morbidità delle regioni dentarie eventualmente radiotrattate.

Prima di entrare nel dettaglio dei diversi momenti del follow-up, è importante considerare in breve i dati epidemiologici delle recidive, tumori sincroni e metacroni nelle neoplasie del cavo orale.

La prevalenza di recidiva è stata stimata arrivare complessivamente fino al 42% dei casi², con la sede più frequente di comparsa della recidiva a livello locale (43%) seguita dalla loco-regionale (23%), mentre più rare sono le metastasi a distanza^{2,3}. Circa il 65% di questi pazienti è candidabile a terapia di salvataggio⁴. Tuttavia, quando la recidiva si presenta in stadio avanzato la possibilità di sopravvivenza a 5 anni dopo il trattamento di salvataggio, purtroppo, è scadente (intorno al 26%)⁴ e pertanto un'identificazione precoce della recidiva è di importanza vitale.

La sopravvivenza complessiva specifica (cancer related) a 5 anni, nei pazienti con carcinoma primitivo del cavo orale varia dal 53%⁵ al 74%⁶, con variazioni che dipendono dalla sottosede e dallo stadio della malattia. I fattori prognostici significativamente più sfavorevoli sono fumo e alcool, la sede prossima a strutture ossee (palato duro e mandibola), lo stadio di N, la positività dei margini di resezione chirurgici⁷. La maggior parte dei decessi dopo il quinto anno sono attribuibili a cause non correlabili al tumore primitivo e, come per altre neoplasie del distretto testa collo, tra le cause di mortalità entrano in gioco non solo quelle legate all'evoluzione del tumore primitivo, ma anche secondi tumori (metacroni), e cause non neoplastiche, prevalentemente cardiovascolari. L'incidenza di secondi tumori nel distretto testa collo è stimato tra il 10% ed il 40%, con un'incidenza annua del 4-6%^{8,9,10,11,12}. I fattori di rischio quali fumo di sigaretta ed alcool concorrono nel determinare una alterazione diffusa della mucosa delle vie aerodigestive superiori (VADS), con sviluppo della cosiddetta "field cancerization" che rende possibile la presenza di tumori sincroni o metacroni dello stesso distretto, oltre che rappresentare fattori di rischio per tumori di altri distretti (esofago, polmone, vescica, ecc.). D'altra parte gli stessi fattori di rischio ed altri fattori comportamentali spesso associati (scarsa attività fisica, dieta, ecc) sono coinvolti nella

mortalità non neoplastica, essendo alla base dell'elevato rischio di eventi cardiovascolari.

Razionale del follow-up

Nel razionale del follow-up va tenuto in grande considerazione il fatto che la recidiva loco-regionale o la comparsa di metastasi a distanza è molto più frequente nei primi 2 anni dalla fine del trattamento (circa 70%), diminuisce in seguito lentamente sino al 5° anno, dopo il quale le recidive loco-regionali, pur essendo possibili, sono rare. Al contrario la probabilità d'insorgenza di tumori metacroni aumenta progressivamente con il passare del tempo^{8,9,10}.

Il timing con cui programmare i controlli clinici di follow-up è già stato definito da diverse linee guida. Per la sede del cavo orale, sia le Linee guida della National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹³, che le linee guida italiane proposte dall'Associazione Italiana di Oncologia Cervico Cefalica congiunte con l'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica e l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOOC/AIRO/AIOM)¹⁴, raccomandano un controllo clinico-endoscopico ogni 1-3 mesi nel primo anno, ogni 2-6 mesi nel secondo anno, ogni 4-8 mesi dal 3° al 5° anno ed infine ogni 12 mesi dopo il 5° anno.

Viceversa, vi sono indicazioni leggermente differenti per quanto riguarda l'utilizzo di indagini strumentali: NCCN propone imaging (TC/PET/ecografia) entro 6 mesi dal termine del trattamento, mentre le linee guida congiunte italiane prevedono imaging ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi per entrambe le linee guida, ulteriori indagini solo se insorgono segni o sintomi di recidiva.

Riteniamo che il timing da scegliere per i controlli clinici non debba essere rigido, ma vada deciso all'interno dei range proposti sulla base del rischio del singolo caso (staging, fattori di rischio oncogenetici, fattori di rischio legati al paziente ed al trattamento ricevuto, sequele del trattamento e tossicità). Una tabella riassuntiva dello schema proposto per il follow-up è riportata a termine del capitolo (Tab. 1).

Esame clinico

All'esame clinico si dovrà tenere conto in primo luogo dei sintomi riferiti dal paziente. L'interpretazione dei disturbi riferiti all'anamnesi non sempre è semplice, dal momento che si tratta spesso di pazienti sottoposti a terapie chirurgiche demolitive e/o a terapia chemio-radiante con con-

seguente assenza o danno alle strutture nervose sensoriali e motorie, ai gruppi muscolari ed alla mucosa di una regione anatomica dal ruolo fondamentale nell'articolazione della parola e della deglutizione. La comparsa di fistole tardive, sanguinamento dal cavo orale, disfagia o odinofagia nel follow-up dovrà ricevere particolare attenzione, nella distinzione tra sequele terapeutiche e possibile recidiva. È importante determinare il momento di comparsa, durata ed andamento temporale di segni o sintomi. Dovrà inoltre essere attentamente considerata la presenza di un calo ponderale, in particolare se superiore al 10% del peso in meno di 6 mesi, in assenza di altre cause plausibili. Infatti, una volta terminata la fase catabolica a cui si assiste durante i trattamenti chemio-radianti, in presenza di una adeguata nutrizione, si osserva normalmente una fase anabolica con recupero di un peso, anche se spesso inferiore a quello precedente all'insorgenza della malattia neoplastica, costante. L'inversione di tendenza o il mancato raggiungimento di questa fase deve far supporre la presenza di metastasi a distanza, oltre la possibilità di una nutrizione insoddisfacente legata alle difficoltà di deglutizione.

Altri sintomi di allarme che devono far ricercare possibili recidive locali o tumori metacroni sono la comparsa di dolore, in particolar modo se associato a trisma, incremento della dislalia eventualmente presente, oppure di disfonia o dispnea in casi estremi. Vista la sede non andrà tralasciata la presenza di dolori riflessi, in particolare l'otalgia, possibile espressione di patologia primitiva o secondaria della loggia tonsillare e della base linguale.

All'esame obiettivo è importante inoltre valutare non solo la sede del cavo orale ma tutte le VADS. L'esame obiettivo viene condotto a paziente seduto e consiste nella ispezione accurata di cavo orale, orofaringe, laringe ed ipofaringe. Nella fase ispettiva andranno valutate lo stato delle mucose, che richiede sovente una adeguata toilette con l'aiuto di aspiratori. All'ispezione dovranno essere ricercate la presenza di mucositi, xerostomia, micosi orali o faringee frequenti nei radiotrattati.

La recidiva si manifesta solitamente come bottone tissutale esofitico-vegetante a rapida crescita, facilmente sanguinante o come ulcerazione della mucosa. È possibile comunque una recidiva subdola, a diffusione sottomucosa o ancora peggio sotto un lembo ricostruttivo, che andrà sospettata in caso di edemi persistenti e localizzati della mucosa o tumefazioni di eventuali lembi utilizzati per la ricostruzione. In quest'ultimo caso, inoltre, una accurata valutazione della zona di giunzione tra lembo ricostruttivo e mucosa è indispensabile. La valutazione della motilità (residua, se coinvolta nell'intervento e nella ricostruzione) della lingua, palato molle e delle corde vocali è altrettanto importante per evidenziare alterazione delle strutture muscolari o compromissioni del IX, X, XII nervo

cranico, che devono sollevare il sospetto di una ripresa di malattia con possibile infiltrazione in profondità (base linguale, regione pterigoidea, spazio parafaringeo), soprattutto se non presenti in precedenza.

Seguirà la palpazione del collo, del pavimento orale, della lingua, delle logge tonsillari e del lembo cutaneo quando presente. Le alterazioni tissutali legate alla presenza di lembi liberi, di esiti cicatriziali e della fibrosi o edemi cronici post-attinici rendono ancora una volta difficile l'interpretazione dell'esame palpatorio nel follow-up. Pertanto, è richiesto ricorrere agli esami strumentali ogni volta che vi sia una obiettività dubbia o una discrepanza tra i sintomi e l'esame clinico.

Esame endoscopico

L'esame endoscopico rappresenta parte integrante della valutazione clinica, richiesto per una esplorazione corretta e completa delle VADS. Negli ultimi anni sono stati compiuti progressi dal punto di vista tecnologico con l'introduzione di video-endoscopi e telecamere ad alta risoluzione che permettono di ottenere immagini endoscopiche estremamente definite, con possibilità di magnificazione che consente di rilevare alterazioni minime della mucosa, possibile in passato solo con strumentazione rigida. Inoltre, mediante utilizzo di appositi filtri (narrow band imaging o NBI) è possibile visualizzare unicamente la parte dello spettro della luce visibile assorbita maggiormente dall'emoglobina (lunghezze d'onda nello spettro del blu e del verde), che consente di mettere in risalto le caratteristiche della vascolarizzazione superficiale, tipicamente alterata nelle neoplasie maligne. Il ruolo delle nuove metodiche endoscopiche ed in particolare dell'NBI appare ancora da definire per quanto concerne il follow-up. Il principale vantaggio che questa metodica potrebbe portare è quello di aiutare nel discernere tra lesioni mucose da esiti o complicanze dei trattamenti chemio-radianti ed identificazione precoce della recidiva o persistenza di malattia. Infatti l'accuratezza dell'endoscopia classica nell'evidenziare precocemente tumori recidivi particolarmente dopo radioterapia (RT) o RT + chemioterapia (CHT) è deludente (circa 50%), anche in mani esperte¹⁵. Alcuni studi^{16,17,18} riportano un incremento della sensibilità e specificità nel rilevare lesioni in stadio iniziale rispetto all'endoscopia classica a luce bianca. La capacità dell'NBI di evidenziare le caratteristiche di neoangiogenesi nel contesto dell'edema post-attinico, della mucosite e della fibrosi appare molto promettente. Gli studi a sostegno della metodica riportano che seguendo i criteri di distinzione tra pattern di vascolarizzazione infiammatoria e neoangiogenesi sospetta è possibile incrementare di circa un 20% la sensibilità dell'esame endo-

scopico^{16,19}. D'altra parte la riduzione dei falsi positivi consentirebbe di ridurre il numero di biopsie inutili, con il conseguente carico di morbidità (dolore persistente, ulcere croniche, condriti, ecc) che queste possono comportare in un paziente radio-chemiotrattato.

In conclusione l'endoscopia rappresenta un momento fondamentale nel follow-up e va sempre affiancata alla valutazione clinica. I diversi lavori condotti sino ad oggi, pur essendo lontani dal portare evidenze definitive per un incremento della sopravvivenza con l'utilizzo dell'NBI, sono a supporto di questa metodica, riportando in tutti i casi un incremento dell'accuratezza nell'identificazione di lesioni in stadio iniziale, anche dopo trattamento integrato.

Esami radiologici

I principali esami radiologici utilizzabili durante il follow-up sono l'ecografia, la TC e la RM. Tra questi, quello che riveste un ruolo di primo piano nel follow-up periodico delle stazioni linfonodali laterocervicali è l'ecografia del collo che va tenuta come esame di scelta nei pazienti sottoposti a trattamento chemio-radiante, in particolar modo se presente marcata fibrosi post-attinica che rende scarsamente attendibile la palpazione durante l'esame clinico. La tempistica con cui effettuare l'esame non è chiaramente definita dalle linee guida, ma è consigliabile un timing che deve essere calibrato sullo stadio linfonodale pre-operatorio, sul trattamento ricevuto dal paziente, e sui sospetti clinici. Indicativamente si può consigliare ogni 3-6 mesi nel primo anno, ogni 4-8 mesi nel secondo anno e ogni 6-12 mesi dal 3° al 5° anno.

Per quanto concerne la sede primitiva del tumore è raccomandata una valutazione con la RM con m.d.c. che consente una migliore definizione dei tessuti molli associata o in alternativa eventualmente alla TC con m.d.c che ha un valore complementare nella valutazione delle strutture ossee. Nei pazienti sottoposti a trattamento chemio-radiante è consigliabile effettuare la prima indagine (RM o TC) post-trattamento entro i primi 6 mesi sia per valutare la risposta al trattamento che come riferimento di controllo per le successive indagini di follow up^{20,21}. Infatti l'accuratezza di questi esami nell'identificare una recidiva loco-regionale è maggiore se vi è la possibilità di un confronto con uno studio precedente (variazioni del volume, comparsa di captazioni del mezzo di contrasto, variazioni nell'anatomia e nella simmetria ecc.)^{21,22}. Vi sono, tuttavia, notevoli controversie sulla reale utilità di un follow-up radiologico loco-regionale periodico con RM o TC, dal momento che l'utilizzo sistematico di tali metodiche non ha dimostrato un incremento significativo dell'identifi-

cazione delle recidive rispetto al controllo clinico-endoscopico ed ecografico routinario²³. L'utilizzo di queste metodiche di imaging rimane comunque consigliabile per completare e supportare il quadro clinico-endoscopico nel caso di sospetto di recidiva loco-regionale.

Per quanto concerne la valutazione di metastasi a distanza o secondi tumori, le linee guida (NCCN, AIOCC)^{13,14} si limitano a consigliare una valutazione radiologica polmonare annuale. In particolare per i pazienti ad alto rischio per tumore polmonare (età ≥ 50 anni, fumatore ≥ 20 pacchetti/anno o ex fumatore da meno di 15 anni) è raccomandato uno screening annuale con TC torace a basso dosaggio. La radiografia del torace, pur essendo stata a lungo utilizzata nel follow-up per metastasi/secondi tumori polmonari, ha un'accuratezza inferiore rispetto alla TC nello screening per la patologia neoplastica polmonare e pertanto va lasciata come seconda scelta, soprattutto nei pazienti ad alto rischio.

La PET

La PET-TC con 18-fluordesossiglucosio (18-FDG) ha acquisito progressivamente un ruolo di primo piano nel follow-up post-terapeutico. In particolare per i tumori del cavo orale dove le alterazioni tissutali conseguenti a chirurgia ricostruttiva o alla terapia radiante (metodiche spesso in combinazione per le patologie in stadio avanzato), rendono di difficile interpretazione le immagini radiologiche, la PET-TC presenta un vantaggio consistente²⁴⁻²⁸. Vanno tuttavia tenuti in considerazione i limiti e le difficoltà nell'interpretazione proprie della metodica. Infatti la chirurgia, la radio e la chemioterapia determinano alterazioni tissutali locali che cambiano con il passare del tempo, quali edema, flogosi, fibrosi, distorsione dei piani anatomici e perdita della simmetria, che riducono l'accuratezza dell'esame.

È quindi importante conoscere il corretto timing per effettuare la prima PET-TC di follow-up in accordo al trattamento ricevuto, per evitare di incorrere in falsi positivi legati a captazioni di natura infiammatoria, o falsi negativi con in conseguente ritardo diagnostico. Purtroppo è difficile definire con precisione una tempistica che presenti alta sensibilità e specificità, in quanto molto dipende da variabili correlate alla terapia effettuata e da fattori intrinseci del paziente. L'obiettivo teorico della prima PET-TC è quello di identificare il più precocemente possibile una persistenza di malattia clinicamente non evidente. La letteratura al riguardo dimostra che la capacità di identificare tale persistenza sono notevolmente inferiori se la PET-TC viene praticata prima delle 12 settimane^{26,27,28}. Altri autori riportano un incremento della specificità dal 73% al 100% quando l'at-

tesa viene aumentata da 2-5 mesi a 6-11 mesi, per riduzione dei fasi positivi²⁷. Questo incremento può essere spiegato dalla presenza di infiammazione legata agli esiti terapeutici ed a sovra-infezioni nelle prime settimane dopo il trattamento. Dall'altro canto, altri autori dimostrano anche un aumentata percentuale di falsi negativi nel primo periodo post-terapeutico, attribuibile alla transitoria riduzione di avidità di 18-FDG nei tessuti neoplastici trattati. In particolare il danno vascolare indotto dalle radiazioni e l'alterazione dei trasportatori di membrana di glucosio indotti dalla chemioterapia possono spiegare questa transitoria riduzione della captazione nel tessuto tumorale residuo.

Pertanto si raccomanda un attesa minima di 12 settimane dal termine del trattamento, in maniera da ottenere un'indagine con un'accuratezza accettabile. Questa tempistica, tra l'altro, consente comunque di effettuare un eventuale svuotamento laterocervicale di recupero prima che si sviluppi la fibrosi tissutale cronica. Nell'intervallo tra il termine della terapia e le 12 settimane è consigliabile invece sottoporre i pazienti a TC o RM con mezzo di contrasto nel caso di sospetto di persistenza di malattia, come raccomandato nelle linee guida del NCCN. Nelle prime 4-8 settimane, infatti, l'accuratezza ed il valore predittivo negativo di PET + TC con mezzo di contrasto sono sovrapponibili a quello della sola TC con mezzo di contrasto, particolarmente a livello del T, con qualche lieve differenza invece a livello di N.

La PET-TC riveste inoltre un ruolo importante nel valutare la risposta al trattamento chemio-radiante. A tal proposito è stato dimostrato che la scomparsa di captazione dopo adeguato tempo di attesa nel confronto con l'esame preoperatorio è indicativa di buona risposta al trattamento e può essere associata al dato TC di riduzione volumetrica della neoplasia che rappresenta un ulteriore parametro di giudizio²⁶. L'elevato valore predittivo negativo della PET-TC nel valutare la risposta al trattamento chemio-radiante è sostenuto da diversi studi che supportano il ruolo decisionale della PET sull'eventuale svuotamento laterocervicale programmato. Alcuni autori²⁸ riportano addirittura un valore predittivo negativo del 100% su 53 pazienti in stadio linfonodale iniziale N2a, e sostengono pertanto che in caso di PET-TC negativa sia possibile sospendere lo svuotamento laterocervicale programmato, sottoponendo comunque il paziente a follow-up ecografico stretto.

Altre considerazioni generali

Le problematiche non neoplastiche nel follow-up riguardano prevalentemente la tossicità tardiva dei trattamenti radianti solitamente associati

alla chirurgia. Le tossicità tardive più frequenti sono xerostomia, danni dentari, necrosi mandibolare, trisma da fibrosi attinica, danni neurologici, disfagia, edemi post-attinici persistenti e danni della ghiandola tiroide.

La xerostomia è una conseguenza della dose radiante che colpisce le ghiandole parotidi (più frequente quando si supera una dose complessiva di circa 30 Gy). Questa complicanza va prevenuta quando possibile con adeguata schermatura, utilizzo delle metodiche di IMRT, risparmio della parotide controlaterale. Nei casi in cui si sviluppa l'utilizzo di scialogoghi è solitamente poco efficace e per lo più è indicata una terapia sintomatica che consenta di mantenere una adeguata umidificazione delle mucose.

Le alterazioni dentarie non chirurgiche sono conseguenza del danno diretto causato dalla radioterapia e del danno indiretto della xerostomia e sono quindi frequenti nei pazienti radiotrattati per neoplasia del cavo orale. L'incidenza di osteoradionecrosi mandibolare nei pazienti trattati per carcinomi del cavo orale è riportato in letteratura dal 2 al 22% dei casi²⁹. Le nuove tecniche di ricostruzione micro vascolari e le nuove tecniche radioterapiche hanno ridotto l'incidenza di questa complicanza. È necessario, tuttavia, effettuare controlli odontoiatrici periodici col fine di prevenire infezioni odontogene e conseguenti osteiti mandibolari. Non bisogna, infatti, dimenticare il rischio di necrosi mandibolare che può essere causata da un'incongrua estrazione dentaria, che andrà evitata nei primi 6 mesi post-radioterapia.

L'ipotiroidismo può presentarsi fino al 20-30% dei pazienti irradiati sul collo^{30,31}. Il dosaggio di TSH e degli ormoni tiroidei nel corso del follow-up sono raccomandati ogni 6 mesi, per impostare quando necessario la terapia sostitutiva.

ESAME	1° anno	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno	>5° anno
Esame clinico/ endoscopico	1-3 mesi	2-4 mesi	4-8 mesi	idem	idem	12 mesi
Ecografia del collo	3-6 mesi	4-8 mesi	6-12 mesi	idem	idem	se AR / sintomi
RM con m.d.c	entro i primi 6 mesi	se AR / sintomi	idem	idem	idem	idem
TC Head & Neck con m.d.c.	entro i primi 6 mesi (seconda scelta)	se AR / sintomi	idem	idem	idem	idem
TC torace*/ Rx torace**	12 mesi	idem	idem	idem	idem	idem
PET-TC***	non prima di 4 e non dopo 6 mesi dopo trat- tamento	6-12 mesi	se AR / sintomi	idem	idem	idem
Dosaggio TSH	12 mesi se RT su N	idem	idem	idem	idem	idem
Valutazione odontoiatrica	dopo 3 e 6 mesi	6-12 mesi	12 mesi	se AR / sintomi	idem	idem

Tab. 1: Schema riassuntivo del timing nel follow-up dei tumori del cavo orale. Le zone in grigio rappresentano le indagini da avviare solo in presenza di sintomi o di alto rischio (AR).

* TC torace a basso dosaggio annuale solo nei pazienti ad alto rischio (età ≥ 50 anni, fumatore ≥ 20 pacchetti/anno o ex fumatore da meno di 15 anni)¹³.

** Rx torace in alternativa alla TC torace come seconda scelta.

*** PET-TC indicata nei pazienti con tumori in stadio avanzato (III-IV) nei primi 2 anni, da effettuare in seguito secondo indicazione clinica.

Follow-up con intervalli più brevi (minimo dei range in tabella): tumore in stadio avanzato (stadi III-IV), mancata sospensione fumo e/o assunzione di alcool, RT adiuvante per margini positivi, estensione extracapsulare su N, ristadiazione pT3-4, pN2b-c, infiltrazione vascolare o perineurale, metastasi linfonodali nei livelli IV e V².

Bibliografia

1. Fierz J, Hallermann W, Mericske-Stern R. Patients with oral tumors. Part1: Prosthetic rehabilitation following tumor resection. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2013; 123:91-105.
2. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 2005;115:629-39.
3. Carvalho AL, Magrin J, Kowalski LP. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach. *Oral Dis* 2003;9:112-8.
4. Kostrzewa JP, Lancaster WP, Iseli TA, et al. Outcomes of Salvage Surgery With Free Flap Reconstruction for Recurrent Oral and Oropharyngeal Cancer. *Laryngoscope* 2010;120:267-72.
5. Tytör M, Olofsson J, Ledin T, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity. A review of 176 cases with application of malignancy grading and DNA measurements. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990;15:235-52.
6. Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, et al. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol* 2009;45:201-11.
7. Fornasari V. Neoplasie del cavo orale. In: Chiesa F, Squadrelli Saraceno M. Fattori prognostici in oncologia cervico-cefalica. Quaderni Monografici di Aggiornamento AOOI 1998. <http://www.aooi.it/contents/attached/c4/aooi3131.pdf> :9-14.
8. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:449-56.
9. Vikram B, Strong EW, Shah JP, et al. Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984;6:734-7.
10. Lin K, Patel SG, Chu PY, et al. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 2005;27:1042-8.
11. León X, Quer M, Díez S, et al. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999; 21:204-10.
12. Do KA, Johnson MM, Doherty DA, et al. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:131-8.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 2.2013. (www.nccn.org)
14. Associazione Italiana di Oncologia Cervico-Cefalica (AIOCC). Linee guida multidisciplinari AIOCC – AIRO – AIOM. Tumori della testa e collo algoritmi diagnostico-terapeutici. Versione 2 (aprile) 2012. (www.aiocc.it)
15. Zbaren P, Chiste A, Caversaccio M, et al. Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma: clinical findings compared with histopathology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:487-91.

16. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, et al. Role of narrow-band imaging and high definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010;267:1423-28.
17. Chu PY, Tsai TL, Tai SK, et al. Effectiveness of narrow band imaging in patients with oral squamous cell carcinoma after treatment. *Head Neck* 2012;34:155-61.
18. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, et al. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;128:446-51.
19. Yang SW, Lee YS, Chang LC, et al. Diagnostic significance of narrow-band imaging for detecting high grade dysplasia, carcinoma in situ and carcinoma in oral leukoplakia. *Laryngoscope* 2012;122:2754-61.
20. Van den Brekel MWM, Balm AJM. Response measurement after intraarterial chemoradiation in advanced head and neck carcinoma: magnetic resonance imaging and evaluation under general anesthesia? *Cancer* 2006;106:1722-29.
21. Hermans R. Post-treatment imaging of head and neck cancer. *Cancer Imaging* 2004;4:S6-S15.
22. Hermans R. Posttreatment imaging in head and neck cancer. *Europ J Radiol* 2008;66:501-11.
23. Pamieijer FA, Van den Broek GB, Rasch CRN, et al. The value of PET compared to MRI in malignant head and neck tumors. *Anticancer Res* 2013;33:1141-6.
24. Lonneux M, Lawson G, Ide C, et al. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000;110:1493-7.
25. Ong SC, Shoder H, Lee NY, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008;49:532-40.
26. King KG, Kositwattanarek A, Genden E, et al. Cancers of the oral cavity and oropharynx: FDG PET with contrast enhanced CT in the post-treatment setting. *Radiographics* 2011;31:355-73.
27. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Europ J Nucl Med Mol Im* 2004;31:590-5.
28. Yao M, Smith RB, Graham MM, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head and neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:991-9.
29. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: Current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:653-60.
30. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;31:279-83.
31. Constine LS. What else don't we know about the late effects of radiation in patients treated for head and neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:427-9.

IL FOLLOW-UP NEI TUMORI DELLA FARINGE

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

Il follow-up è probabilmente la parte più importante del percorso post-operatorio in un paziente con un tumore maligno di qualsiasi distretto corporeo. Questo è tanto più vero nel distretto testa e collo in quanto regione molto complessa dal punto di vista anatomico e spesso sottoposta durante il trattamento primario a demolizioni, anche molto importanti, e ricostruzioni che alterano in modo tangibile le strutture da ispezionare.

Durante un follow-up il momento più critico è stabilire ogni quanto tempo visitare il paziente e soprattutto quando e che tipo di indagini strumentali richiedere. Una ulteriore difficoltà, probabilmente la maggiore, è riuscire ad interpretare correttamente tutti i dati che ci vengono forniti dalla nostra visita alle indagini più avanzate per stabilire se sospettare una recidiva e quindi sottoporre il paziente ad un nuovo trattamento.

Nei distretti testa e collo la faringe presenta problematiche peculiari in quanto le tre aree che la compongono (rinofaringe, orofaringe ed ipofaringe) hanno caratteristiche strutturali e di confine e, pertanto, esigenze nel follow-up diverse.

La rinofaringe, infatti, si trova “immersa” al centro del capo e confina con varie strutture ossee molto importanti, prime fra tutte il basicranio, e con i tessuti molli parafaringei alti e le cavità nasali. L’orofaringe al contrario presenta confini che, escludendo la parete posteriore ossea formata dalla colonna cervicale, sono composti da tessuti molli in grossa parte muscolari. Per ultima l’ipofaringe confina con strutture molli muscolari molto importanti anche dal punto di vista prognostico (es. l’esofago), ma soprattutto abbraccia una struttura osteocartilaginea rigida formata dall’asse ioide-laringe-trachea.

I tumori della faringe sono, come in tutti i distretti del testa collo, quasi completamente a derivazione dal rivestimento mucoso; sono pertanto carcinomi squamocellulari a differente grado di differenziazione che si caratterizza dalla quantità di cheratina prodotta dalle cellule.

Per semplicità espositiva tratteremo le tre aree della faringe separatamente tenendo comunque presente che esse fanno parte di un unico organo intimamente connesso e che i tumori di una zona possono invadere le contigue.

Follow-up nei tumori della rinofaringe

I tumori della rinofaringe sono quasi esclusivamente derivanti dall'epitelio mucoso di rivestimento. Hanno la caratteristica peculiare, rispetto ai restanti carcinomi dei distretti testa-collo, di avere un picco di incidenza in fasce di età più giovani (< 50 aa), di essere quasi costantemente legati all'infezione da virus di Epstein-Barr, di non avere i tipici fattori di rischio eziologici (tabagismo e alcolismo) e di avere endemicamente un'elevata incidenza nel sud-est asiatico (30-80 casi/100000 abitanti/anno) ed un'incidenza intermedia nel bacino del mediterraneo (10 casi/100000 abitanti/anno)¹.

In Italia l'incidenza si attesta intorno a 14 casi/100000 abitanti/anno, mentre al di fuori di queste aree endemiche l'incidenza è molto più bassa (0,5 casi/100000 abitanti/anno).

Questo tumore è caratterizzato da un'elevata tendenza alla progressione locale, regionale ed a distanza. Oltretutto ha uno sviluppo estremamente rapido per cui spesso il primo sintomo risulta essere l'adenopatia latero-cervicale. Altri sintomi molto comuni risultano essere l'ipoacusia, l'ostruzione nasale e/o il deficit dei nervi cranici^{2,3}.

Il trattamento di elezione prevede la radioterapia, mentre la chirurgia è attualmente deputata alla risoluzione di eventuali linfonodi residui o a gestire i fallimenti radioterapici^{1,2,3}.

Il follow-up di questi tumori prevede, inizialmente, visite ravvicinate dato che il trattamento esclusivamente radioterapico potrebbe comportare notevole tossicità nell'immediato post-terapia. Pertanto si consiglia di effettuare visite settimanali durante le quali è mandatorio eseguire la fibroscopia del rinofaringe per valutare lo stato di infiammazione e l'edema della mucosa. Naturalmente risulta scontato ricordare che le visite, sebbene "manualmente" effettuate dall'otorinolaringoiatra, debbano essere condotte in un consesso multidisciplinare alla presenza almeno del radioterapista e dell'oncologo medico^{1,2,3}.

Dopo la risoluzione dei processi acuti il paziente potrà effettuare una visita ogni 3 mesi nel primo anno e poi ogni 6 mesi seguentemente.

La risposta alla terapia dovrà essere valutata non meno di 2 mesi dopo il termine delle irradiazioni e meglio dopo il 3° mese. Per le caratteristiche peculiari della posizione anatomica la tecnica di scelta ricade sulla RMN con m.d.c. (meglio se con tagli non superiori ai 0,5-0,6 mm) che, sebbene inferiore rispetto alla TC nel valutare le lesioni ossee, riesce a discriminare estremamente bene l'infiltrazione peri- ed intra-durale (intra-cerebrale), oltre ad avere maggiore risoluzione spaziale nella valutazione degli spazi parafaringei e delle invasioni perineurali e perivascolari^{1,2,3}.

Qualora si avessero sospetti di residuo di malattia può essere utile l'integrazione con la PET-TC che valuta estremamente bene anche residui

molto piccoli, facilmente confondibili con le metodiche tradizionali. L'inconveniente nell'utilizzo della PET è il discreto numero di falsi positivi dovuto all'accumulo di FDG nelle aree metabolicamente attive, che dopo il trattamento radioterapico risultano notevolmente aumentate^{5,6,7}.

Vista la notevole associazione statistica tra il carcinoma del rinofaringe e l'infezione da virus di Epstein-Barr è consigliabile eseguire una titolazione dell'EBV-DNA a 2-6-24 e 36 mesi dal trattamento. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che un innalzamento del livello di DNA circolante dell'Epstein-Barr DNA ha un'alta specificità e sensibilità nel riconoscere le recidive di carcinoma rinofaringeo^{4,5}. A tal proposito uno studio Italiano molto recente (Ferrari et al, 2012) ha dimostrato che, come per le popolazioni asiatiche, anche nei paesi occidentali il livello dell'EBV-DNA circolante si abbassa notevolmente dopo il trattamento e il suo innalzamento rende quasi certa una recidiva (specificità = 100% e sensibilità 71,3%)⁴. Infine negli stadi più avanzati (stadio III e IV) è consigliabile effettuare un controllo PET-TC al 12 ed al 24 mese, indipendentemente dagli ulteriori controlli strumentali programmati. Numerosi studi hanno dimostrato l'utilità di questo strumento nella valutazione post-trattamento del carcinoma della rinofaringe^{5,6,7}. Chan et al (2013) in un interessante lavoro riferiscono che la risposta completa verificabile con PET-TC dopo terapia risulta essere un fattore prognostico di disease free survival a 5 anni anche più importante dello stadio iniziale al TNM⁶.

Tumori della orofaringe

Anche questi sono tumori relativamente frequenti (incidenza in Italia dal registro tumori di circa 10/100000 abitanti/anno nel periodo 1994-1999) e vedono una prevalenza nel sesso maschile (M:F = 6:1). Al contrario dei precedenti, hanno una forte correlazione con il fumo e l'alcol i quali esplicano un effetto sinergico se associati e non meramente additivo².

Recentemente (Paz IB et al, 1997) è stata stabilita una correlazione fra infezione da HPV (in particolare il sierotipo 16 e 18) ed insorgenza di carcinomi dell'orofaringe scarsamente differenziati, soprattutto della regione tonsillare. Questi tumori HPV positivi, sebbene scarsamente differenziati e spesso insorti in pazienti di giovane età (correlazione con attività sessuale), sono ad andamento più favorevole data la loro maggiore sensibilità alla radio-chemioterapia. Pertanto sono in studio attualmente dei protocolli che, sfruttandone la maggiore sensibilità, intende utilizzare trattamenti meno aggressivi per la cura di questa classe di carcinomi⁸.

Per quanto concerne le metastasi linfonodali, bisogna ricordare che le lesioni interessanti l'orofaringe colonizzano velocemente i linfonodi regio-

nali procedendo dall'alto al basso (dal II al IV livello) e, qualora posizionate sulla linea mediana, hanno alta tendenza a sviluppare metastasi linfonodali bilateralmente².

Anche in questo distretto la maggioranza dei tumori è rappresentata dal carcinoma epidermoidale che rende conto di circa il 90% dei nuovi casi, mentre il restante 10% è formato da un gruppo eterogeneo che comprende tra l'altro carcinomi delle ghiandole salivari minori, melanomi e linfomi².

Il trattamento nelle lesioni piccole (T1 e T2) soprattutto della parete laterale (tonsille e solco amigdaloglossale) può essere sia chirurgico che radioterapico con risultati soddisfacenti (sopravvivenza a 5 anni dell'80%) in entrambi. Nelle rare localizzazioni alla parete posteriore dell'orofaringe il trattamento è strettamente radioterapico. Per stadi più avanzati (T3-T4 e/o N1-3) la sopravvivenza cala rapidamente passando dal 50% dello stadio III al 20% di quello IV. Inoltre in questi stadi spesso vi sono coinvolgimenti di strutture vicine come lingua o laringe per cui la chirurgia risulta sicuramente più aggressiva e funzionalmente meno soddisfacente (anche se le moderne possibilità ricostruttive hanno notevolmente ridimensionato tale aspetto). Il trattamento deve essere, perciò, attentamente valutato e può prevedere una soluzione completamente chirurgica sia su T che N (con eventuale RT adiuvante) oppure un trattamento completamente radiochemioterapico o più frequentemente con un'integrazione chirurgica su N^{2,3}.

Poiché gli eventuali residui di malattia o recidiva possono essere adeguatamente trattati mediante chirurgia è opportuno effettuare stretti controlli nel follow-up post-operatorio. È consigliabile durante i primi 3 anni effettuare controlli mensili o trimestrali (valutando in base al caso e diradando leggermente le visite dopo il primo anno) che poi diventeranno quadri- o semestrali dal 4° anno in poi. Questo anche in ragione del fatto che durante e subito dopo il trattamento radiante gli effetti acuti possono essere molto fastidiosi, tanto da rendere impossibile per il paziente un'alimentazione adeguata (controllare sempre il peso) e rendere necessario il posizionamento di un sondino o di una PEG (alcuni Autori preferiscono il posizionamento di routine pretrattamento).

Nel contesto dell'orofaringe, circondata essenzialmente da strutture muscolari, l'esame più importante e preciso nel follow-up è senza ombra di dubbio la RMN. Inoltre in questa sede la terapia chirurgica prevede in modo quasi mandatorio la ricostruzione con lembi plastici che comporta un sovrvertimento della normale anatomia della regione. Poiché i lembi sono in gran parte formati da tessuto muscolare e grasso la RMN è l'unica metodica con potere di contrasto e risoluzione tali da distinguere l'eventuale residuo di malattia da queste strutture o l'eventuale infiltrazione delle stesse^{2,3}.

Va ricordato che anche in questa sede, come del resto in tutti i tumori del testa e collo, è necessario attendere almeno 2-3 mesi dopo il trattamento primario prima di effettuare un'indagine di imaging, ciò per ridurre al minimo i falsi positivi dovuti alle reazioni infiammatorie.

Particolare attenzione va posta nei pazienti trattati primariamente con RT poiché un'eventuale recidiva o residuo può essere con efficacia trattato chirurgicamente a patto che esso venga "intercettato" subito.

In questi pazienti, inoltre, vi è da tenere in considerazione il cosiddetto concetto di *cancerizzazione di campo*, per cui durante le visite bisogna controllare sempre tutto il distretto testa-collo dato che i fattori favorenti (fumo ed alcol) agiscono su tutta l'area.

Anche nel follow-up dei carcinomi dell'orofaringe può essere molto utile la PET-TC. Mediante questa metodica, infatti, è possibile dirimere molti dei casi dubbi alle metodiche di imaging convenzionale (residuo VS modificazioni post-trattamento), sebbene i limiti della PET siano gli stessi già menzionati per il suo utilizzo nei carcinomi rinofaringei. L'utilizzo di diversi radiotraccianti (ad esempio aminoacidi marcati) sembra dare risultati promettenti, ma attualmente il loro utilizzo è solo allo stadio sperimentale e per un ristretto numero di indicazioni.

Tumori dell'ipofaringe

I tumori dell'ipofaringe hanno un'incidenza molto variabile in base alle diverse regioni del mondo che si analizzano. Il paese con la massima incidenza mondiale è l'India (probabilmente per le abitudini voluttuarie dei suoi cittadini), mentre in Europa è la Francia ad essere il paese con l'incidenza più elevata. L'Italia presenta un'incidenza media di circa 0,4 casi/100000 abitanti/anno.

Vi è una stretta correlazione con i classici fattori favorenti di molti dei tumori testa-collo (alcol e fumo di tabacco), ed il sesso maschile risulta più colpito con un rapporto di circa 9:1. La localizzazione retrocricoaidea (la più rara di tutto il distretto) presenta correlazione con deficit dietetici ed in particolare con la carenza di ferro (es. sindrome di Plummer-Vinson; disfagia, anemia microcitica ipocromica e atrofia della mucosa gastrica)^{2,3}.

L'ipofaringe possiede una ricca rete linfatica che drena principalmente ai linfonodi del II e III livello, ma anche in quelli del IV e retrofaringei. Date queste importanti connessioni linfatiche ed il fatto che il principale sintomo risulta essere la disfagia, sintomo solitamente tardivo, i tumori dell'ipofaringe vedono spesso il primo segno della loro presenza nell'adenopatia laterocervicale.

Il trattamento sia radioterapico che chirurgico nei tumori di piccole dimensioni (T1-T2) ottiene risultati analoghi. Al contrario nei tumori di dimensioni maggiori (T3-T4) la chirurgia seguita dalla terapia radiante adiuvante sembra ottenere risultati migliori, sebbene gli ultimi protocolli radio-chemioterapici abbiano raggiunto risultati molto simili, vantando al contempo una conservazione di funzione discreta (30% a 5 aa)^{2,3}.

Il follow-up in questi pazienti risulta alquanto critico, soprattutto nei primi due anni dal trattamento, periodo nel quale si concentrano la maggior parte delle recidive. Il follow-up è reso più critico dal fatto che il distretto risulta difficilmente esplorabile mediante l'esame clinico anche in fibroscopia (l'ipofaringe è per buona parte un lume virtuale); inoltre il trattamento prevede praticamente sempre una ricostruzione alterando la normale anatomia dell'ipofaringe e rendendo difficile la valutazione di eventuali asimmetrie.

In questo distretto, pertanto, risultano estremamente importanti le indagini radiologiche.

Anche per l'ipofaringe la RMN risulta essere la metodica di scelta, sebbene la TC (soprattutto in pazienti meno collaboranti) possa essere utile dato il suo minor tempo di scansione e, di conseguenza minore presenza di artefatti da movimento. Considerando anche che l'asse laringo-tracheale con l'ipofaringe è un organo altamente mobile (movimenti di respirazione, deglutizione e fonazione) è facilmente intuibile che, anche per pazienti pienamente collaboranti, non sempre sia semplice effettuare una buona RMN^{2,3}.

Anche in questo caso è utile aspettare almeno 2-3 mesi prima di effettuare le prime indagini radiologiche post-trattamento.

Le visite di follow-up dovrebbero essere eseguite almeno ogni 3 mesi nel primo anno per poi essere gradatamente diradate nel tempo².

Nei casi di dubbia interpretazione è consigliabile effettuare una PET-TC ed addirittura una panendoscopia in narcosi con prese biottiche multiple. Sebbene questo approccio non sia logisticamente di semplice attuazione è giustificato dal fatto che eventuali recidive intercettate in stadio molto iniziale hanno una buona possibilità di essere recuperate, al contrario di stadi più gravi dove le percentuali di sopravvivenza calano drasticamente².

Considerazioni generali

In tutti i casi in cui si effettui una terapia radiante sul collo è necessario eseguire controlli seriati a 6 – 12 – 24 e 36 mesi sulla tiroide, dati i rischi di carcinomi secondari della ghiandola radioindotti^{2,3}.

Poiché i carcinomi polmonari riconoscono gli stessi fattori favorenti dei tumori del distretto testa-collo risulta opportuno studiare i polmoni mediante radiografia standard almeno a 12 mesi e poi ogni due anni dopo il trattamento primario^{2,3}.

Grande dibattito in letteratura ruota intorno all'utilizzo delle ecografie nello studio del collo durante il follow-up dei tumori della regione^{9,10}.

L'ecografia ha il grande vantaggio di essere una metodica a basso costo, senza effetti collaterali per il paziente e con un'ottima sensibilità e specificità per adenopatie se effettuata da operatori esperti. È, pertanto, una metodica facilmente ripetibile e sarebbe ideale per lo studio del collo.

In una delle più grandi meta-analisi disponibile in letteratura De Bondt et al. (2007) sanciscono che l'ecografia (in particolare se associata ad agobiopsia ecoguidata) è la metodica con più alta probabilità di evidenziare adenopatie metastatiche se comparata con TC e RMN⁹.

In un altro interessante e più recente lavoro Yom et al. (2011) confrontano i risultati dell'ecografia +/- FNAB con quelli della TC nel riconoscere i linfonodi metastatici in pazienti sottoposti a radioterapia primaria. Essi dimostrano la migliore definizione delle adenopatie mediante l'ecografia con percentuali di positività confermata dalla FNAB maggiori che per la TC¹⁰.

Il più grande difetto dell'esame ecografico (difetto insito nella metodica stessa) è di essere completamente operatore dipendente, per cui, se effettuata da personale non esperto, potrebbe avere un crollo di sensibilità e specificità con evidenti e gravi ripercussioni per il paziente (possibile presenza di metastasi linfonodali in esami giudicati negativi).

A nostro parere la metodica è valida e può essere utilizzata per il follow-up dei tumori della testa e del collo, tenendo comunque ben presente i suoi limiti. È pertanto utile effettuare almeno ogni 12 mesi un esame *non operatore dipendente* (come una TC o una RMN in base al sito di origine del T) per valutare in maniera più obiettiva le eventuali adenopatie laterocervicali.

Bibliografia

1. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. On behalf of the EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 7): VII83–VII85.
2. Linee Guida congiunte multidisciplinari AIOM-AIRO sui Tumori della testa e del collo. 2008, http://www.radioterapiaitalia.it/cont__93_298.phtml (21-06-2013).
3. Linee Guida congiunte multidisciplinari AIOCC-AIOM-AIRO sui Tumori testa e collo. 2012, http://www.radioterapiaitalia.it/cont__93.phtml (21-06-2013).
4. Ferrari D, Codecà C, Bertuzzi C, et al. Role of plasma EBV DNA levels in predicting recurrence of nasopharyngeal carcinoma in a Western population. *BMC Cancer* 2012;30:12:208.
5. Wang WY, Twu CW, Lin WY, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA screening followed by ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting post-treatment failures of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2011;117:4452-9.
6. Chan SC, Kuo WH, Wang HM, et al. Prognostic implications of post-therapy ¹⁸F-FDG PET in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Ann Nucl Med* 2013; 29 [Epub ahead of print].
7. Al-Amro A, Saleem M, Bakheet S, et al. The Role of ¹⁸-FDG Positron Emission Tomography (FDG-PET) in Detecting Post- Radiotherapy Loco Regional Relapse/Residual Disease in Nasopharyngeal Cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2009;21:279-85.
8. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, et al. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997;79:595-604.
9. De Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007;64:266-72.
10. Yom SS, Garden AS, Staerke GA, et al. Sonographic examination of the neck after definitive radiotherapy for node-positive oropharyngeal cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1532-8.

IL FOLLOW UP NEI TUMORI DELLA LARINGE

L. De Benedetto, A. Cattaneo, S. Zorzi, M. Ansarin, F. Chiesa

Le neoplasie della laringe, indipendentemente dalla sottosedo, sono le più frequenti del distretto testa-collo.

In base alla sede ed alla estensione loco-regionale di malattia, possono essere trattate con diversi approcci. Negli stadi iniziali (T1-T2 glottici e sopraglottici) la chirurgia transorale con laser CO2 o la radioterapia esclusiva possono garantire gli stessi risultati in termini di guarigione e di controllo locale. Negli stadi più avanzati (T2-T3-T4, N0-N+) approcci chirurgici più complessi, (ad esempio con chirurgia conservativa dall'esterno, chirurgia radicale, con svuotamento linfonodale mono o bilaterale) o trattamenti di preservazione d'organo con chemio-radioterapia, possono ottenere buoni risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia, a fronte di una possibile compromissione della funzione d'organo.

Numerosi sono i fattori che influenzano il rischio di recidiva dei tumori laringei: lo scopo del follow-up è la diagnosi precoce della persistenza o recidiva locale o loco-regionale di malattia. Il follow-up ha inoltre lo scopo di individuare metastasi a distanza o neoplasie metacrone.

Come assioma da applicare a tutti i casi di neoplasia ancor di più nel cancro della laringe, consideriamo il follow-up tanto più efficace, quanto più complete sono le informazioni riguardanti le caratteristiche della neoplasia precedentemente al trattamento.

Nei casi in cui non si disponga di un sistema informatizzato capace di richiamare ad ogni valutazione le informazioni acquisite nelle visite precedenti, si consiglia l'utilizzo di schede personali possibilmente raccolte in archivio, dalle quali poter ricavare tutti i dati necessari (esempio: TNM, grading, estensione, sottosedi coinvolte, motilità, funzione fonatoria e deglutitoria post trattamento, precedenti trattamenti, terapie adiuvanti).

Oltre alla descrizione accurata, all'interno del referto dell'obiettività, è di fondamentale utilità anche l'acquisizione di immagini o filmati di tutte le endoscopie in modo da fare delle comparazioni dirette nell'eventuale evoluzione del quadro clinico durante i controlli.

La visita clinica di follow-up deve ad oggi comprendere necessariamente la fibroscopia flessibile transnasale a fibre ottiche con luce alogena. L'acquisizione di immagini o filmati delle valutazioni endoscopiche eseguite, è fondamentale per una comparazione immediata delle variazioni dell'obiettività durante i controlli. La videolaringo-stroboscopia trova

impiego nella valutazione preoperatoria dei soli tumori glottici in stadio iniziale. Altre metodiche diagnostiche con maggiore definizione, quali la Narrow Band Imaging (NBI)^{1,2,3} o I-scan, sono da considerarsi metodiche di secondo livello.

La valutazione clinica non può limitarsi al distretto faringo-laringeo, ma deve comprendere l'ispezione del cavo orale e dell'orofaringe, con la palpazione del collo per ricerca di lesioni sincrone o linfadenopatie.

Sicuramente la modalità di trattamento eseguita e lo stadio della patologia, influenzano la scelta degli esami (clinici e radiologici) e la tempistica di applicazione degli stessi. Lo studio radiologico con TC è ad oggi l'esame di primo livello, anche se la RMN sembra mostrare una migliore accuratezza nell'identificazione precoce di recidive profonde (spazi paralaringei, valutazione delle cartilagini)^{4,5}. Diversamente, la metodica più affidabile ed economica per la valutazione delle stazioni linfonodali rimane l'ecografia.

Per quanto riguarda la frequenza ed il tipo di indagini da eseguire, esistono linee guida (NCCN, ROL, ELS) che definiscono il percorso di follow-up, in relazione al rischio di recidiva, più o meno elevato, in base allo stadio iniziale di malattia ed a fattori di rischio individuali. Queste forniscono uno strumento per uniformare e schematizzare il comportamento clinico elaborato da pool di esperti secondo la Evidence Based Medicine. Questo capitolo ha lo scopo di definire i percorsi di monitoraggio clinico-strumentale dopo trattamento nelle neoplasie laringee, basandosi sia sulle indicazioni già validate dalla comunità scientifica che sull'esperienza personale, adattate e personalizzate in base all'evoluzione del quadro clinico del singolo paziente.

Le principali variabili condizionanti il rischio di recidiva loco-regionale sono: la sede e lo stadio iniziale della neoplasia, il trattamento eseguito, i margini di resezione (se trattamento chirurgico esclusivo), eventuali multifocalità o presenza di lesioni residue.

Sede della neoplasia

Le sottosedì della laringe presentano peculiarità differenti (sviluppo embriologico, vascularizzazione, rete linfatica, vie di fuga e barriere di protezione alla diffusione neoplastica), sicuramente da tenere in grande considerazione nella fase diagnostica e di trattamento. Queste caratteristiche non devono essere trascurate durante il follow-up, in particolare dopo interventi terapeutici (chirurgici o radioterapici), in quanto responsabili di diverse modalità di progressione neoplastica.

Ad esempio il legamento di Broyles rappresenta la prima importante barriera alla diffusione della neoplasia glottica, viceversa l'interessamento

della regione commissurale sovra e sottocommissurale offre una facile via di fuga; in questi casi il rischio di recidiva locale è elevato⁶⁻⁸. Per quanto riguarda la diffusione linfatica, le lesioni delle regioni sovraglottiche e sottoglottiche, embriologicamente dotate di un maggior sviluppo della rete linfatica^{9,10}, hanno un rischio di metastatizzazione ai linfonodi regionali molto più alto rispetto alle neoplasie esclusive del piano glottico in stadio iniziale o intermedio. Questi ed altri aspetti, rendono ragione del fatto che, anche per neoplasie di piccole dimensioni ma localizzate in sedi ad alto rischio di diffusione linfatica, è necessaria l'osservazione clinica ed ecografica, soprattutto se i linfonodi laterocervicali non vengono trattati unitamente alla neoplasia laringea.

Stadio iniziale della neoplasia

Le curve di sopravvivenza sono direttamente influenzate dalla corretta stadiazione pre-trattamento della malattia (cTNM). Va sottolineato che è negli stadi iniziali che la diagnosi precoce (loco-regionale) consente trattamenti di recupero più efficaci o a basso impatto funzionale.

Tipo di trattamento

La semplice laringoscopia (fibroscopia ovvero videoendoscopia) dopo chirurgia endoscopica con Laser CO2 per neoplasie iniziali consente di evidenziare recidive superficiali o profonde caratterizzate da alterazioni di forma e funzione della componente residua¹¹⁻¹⁴. In stadi intermedi-avanzati trattati con exeresi endoscopiche ampie, chirurgie parziali a cielo aperto o trattamenti radio o radio-chemioterapici¹⁵⁻¹⁶, a causa di presenza di edema o alterazioni cicatriziali, la laringoscopia spesso non è sufficiente all'identificazione precoce di recidive profonde. In questi casi è consigliabile l'integrazione con indagini radiologiche mirate quali RMN o in alternativa TC con mdc^{4,5} a circa 8 settimane dalla fine della chemio e/o radioterapia, e in tutti gli altri casi a 6 e 12 mesi dal completamento del trattamento per proseguire con scadenza annuale fino almeno al V anno.

Margini di resezione

Lo stato del margine di resezione, a prescindere dal tipo di approccio chirurgico, rappresenta uno dei fattori di rischio più importante sulla recidiva locale. Nel caso di chirurgia mini-invasiva per via endoscopica: se posi-

tivo richiede una terapia complementare; se è “close” (ovvero < 1 mm) l’orientamento prevalente è di rivalutare frequentemente il paziente con laringoscopia mensili o bimestrali nei primi sei mesi, trimestrali nel semestre successivo, quadrimestrali dal secondo al terzo anno, successivamente semestrali fino al quinto¹⁷⁻¹⁹.

Eventuale multifocalità o presenza di lesioni residue

Dopo l’asportazione o il trattamento con radioterapia di lesioni multifocali, con margini sfumati o con estese aree periferiche di precancerosi o di leucoplasie senza atipie, il monitoraggio endoscopico deve essere mantenuto sempre con livello di attenzione alto: nei primi due anni sono consigliabili controlli “stretti” bimestrali o trimestrali; successivamente conviene non allungare l’intervallo tra i controlli a più di 6 mesi, anche oltre i canonici 5 anni^{20,21}.

Recidive

Il follow-up deve mirare alla ricerca di recidive loco-regionali potenzialmente curabili o secondi tumori. La probabilità di recupero di recidive in pazienti trattati con chirurgia demolitiva o chemio-radioterapia per neoplasie laringee estese ovvero per una neoplasia recidivata è molto bassa^{22,23}. In questi casi non è necessario programmare controlli clinici e strumentali ravvicinati, molto costosi in termini economici e psicologici, ma conviene piuttosto suggerire controlli semestrali per i primi due anni e poi visite specialistiche in caso di comparsa di segni o sintomi di malattia.

Proposta di pianificazione follow-up

La pianificazione del follow-up si propone di diagnosticare precocemente gli “eventi negativi”, ossia la persistenza o recidiva neoplastica. Per poter adattare al meglio un percorso di follow-up ad ogni caso specifico, è necessario stratificare la probabilità con la quale uno o più “eventi negativi” possano verificarsi.

Questi “eventi negativi” sono sostanzialmente: recidiva locale (superficiale o profonda), recidiva regionale (linfonodale), secondarismi a distanza e seconde neoplasie metacrone.

Al fine di migliorare la pianificazione dei controlli, abbiamo schematizzato nelle tabelle 1-4 le tempistiche da rispettare per la ricerca dei sin-

goli eventi. Queste tabelle sintetizzano quanto segnalato dalle linee guida (NCCN, SIO, AIOCC, AIRO, ROL) e dalla letteratura internazionale²⁴⁻²⁸.

Le tabelle, strumento riassuntivo di quanto esplicitato nel capitolo, sono state ideate per facilitare la pianificazione dei controlli clinici o strumentali. Abbiamo scorporato ogni “evento negativo” correlandolo a differenti tempistiche dei controlli in base ai “fattori influenzanti il rischio”. Tali fattori non vanno interpretati unicamente come indici di rischio realmente aumentato, ma come potenziale possibilità di recupero con trattamenti meno impattanti sulla funzione in caso di diagnosi precoce.

Va tuttavia sottolineato che a tutt’oggi non è statisticamente dimostrata l’efficacia di un sistematico follow-up, neppure se questo è condotto secondo le considerazioni basate sulla storia naturale della malattia neoplastica sopra riportate. In particolare non esistono in letteratura evidenze che il rispetto di questa pianificazione consenta di intercettare in fase precoce le recidive e/o le seconde neoplasie oppure che la diagnosi di progressione venga formulata sulla base di visite richieste dal paziente al di fuori dei controlli programmati.

Indubbiamente questi schemi di controlli oncologici sono molto impegnativi e costosi anche dal punto di vista organizzativo in quanto assorbono risorse umane (personale medico ed infermieristico) e tecnologiche (spazi diagnostici radiologici e di laboratorio) con notevoli costi economici diretti, indiretti (ore lavoro, accompagnatori) e psicologici.

Per questi motivi pensiamo utile proporre uno studio multicentrico finalizzato alla ottimizzazione dei programmi di follow-up.

Rischio di recidiva superficiale	Alto	Medio	Basso
Pianificazione controlli clinici e fibroscopici	- ogni 2 mesi I anno - ogni 3 mesi II anno - ogni 4 mesi III anno - ogni 6 mesi fino al X anno - controlli annuali	- ogni 3 mesi I e II anno - ogni 4 mesi III anno - ogni 6 mesi fino al V anno - controlli annuali	- ogni 3 mesi I anno - ogni 4 mesi II e III anno - ogni 6 mesi fino al V anno - controlli annuali
Fattori influenzanti il rischio	- Multifocalità - Margini superficiali positivi per displasia - Displasie residue diffuse - Recidive superficiali a pregresse neoplasie	- Chirurgia endoscopica margini negativi - Radioterapia	- Chirurgia conservativa (SCPL) o demolitiva

Tab. 1: Schema di follow-up per rischio di recidiva superficiale.

Rischio di recidiva profonda	Alto	Basso
Pianificazione controlli radiologici con TC o RMN collo con mdc	Ogni 6 mesi fino al II anno poi annuale fino al V anno	Solo al sintomo
Fattori influenzanti il rischio	Chirurgia endoscopica o parziale a cielo aperto con interessamento di aree critiche (sovrà o sotto-commissura, spazio paraglottico o pre-epiglottico, ipomotilità laringea...) esiti di RT/RT-CT per T _≥ 2	Chirurgia endoscopica per pT1-2 a sviluppo superficiale Laringectomia totale T1 superficiale terzo medio c.v. trattato con RT

Tab. 2: Schema di follow-up per rischio di recidiva profonda.

Rischio di recidiva linfonodale	Alto	Medio	Basso
Pianificazione controlli ecografici (se non già indicata TC o RMN)	Ogni 2 mesi I anno Ogni 3 mesi II-III anno Ogni 6 mesi IV-V anno	Ogni 3 mesi I anno Ogni 4 mesi II anno Ogni 6 mesi fino al V anno	Solo controlli clinici
Fattori influenzanti il rischio	Ogni T esteso alla sovraglottide o sottoglottide cN0 T _≥ 3 Nx glottico	N+ trattato T2 cN0 glottico N0 mal valutabili clinicamente (esiti di trattamento o conformazione)	T1 glottico cNo N0 trattato

Tab. 3: Schema di follow-up per rischio di recidiva linfonodale.

Rischio di metastasi a distanza	Alto	Basso
Pianificazione esami di ristadiatione sistemica (TC Total Body vs PET con fdg)	Annualmente fino al V anno	Rx torace annuale
Fattori influenzanti il rischio	T _≥ 3 N0 Ogni T N _≥ 1	T _≤ 2 N0

Tab. 4: Schema di follow-up per rischio di metastasi a distanza.

Descrizione del progetto follow-up

- Creare un data base aperto dedicato al follow-up della laringe finalizzato alla pianificazione dei tempi e modi;
- istituire un pool di esperti per ottimizzare la pianificazione in relazione all'esperienza e alla letteratura pubblicata;
- validare queste proposte nella pratica clinica in centri pilota segnalando in modo particolare se gli eventi negativi sono stati identificati grazie al programma ovvero per sintomatologia;
- stilare report epidemiologici e modificare l'atteggiamento clinico con studi statistici realizzati sulla base dei dati raccolti.

Obiettivi a lungo termine del progetto:

- uniformare e monitorare il comportamento clinico;
- avere uno strumento che possa supportare la discussione multidisciplinare per migliorare il percorso di follow-up;
- supportare una rete di professionisti nell'ambito di società scientifiche specialistiche e polispecialistiche (SIO, AOOI, AIOCC, AIRO);
- fornire al paziente uno strumento condiviso per svolgere il proprio follow-up presso centri differenti da quello della cura primaria geograficamente a lui più accessibili.

Simulazioni per l'utilizzo delle tabelle

Primo caso: pT2 cN0 sovraglottico (linea mediana), multifocale, margini negativi.

Trattamento: laringectomia endoscopica sovraglottica con laser CO2, no trattamento del collo (alternativa a linfadenectomia precauzionale bilaterale).

Controlli clinici e fibroscopici	Controlli radiologici con TC o RMN collo con mdc	Controlli ecografici (se non già indicata TC o RMN)	Esami di ristadiazione sistemica (TC Total Body vs PET con fdg)
Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto
ogni 2 mesi I anno ogni 3 mesi II anno ogni 4 mesi III anno ogni 6 mesi fino al X anno controlli annuali	Ogni 6 mesi fino al II anno poi annuale fino al V anno	Ogni 2 mesi I anno Ogni 3 mesi II-III anno Ogni 6 mesi IV-V anno	Annualmente fino al V anno

Secondo caso: pT1 cN0 glottico, margini negativi.

Trattamento: cordectomia endoscopica trans muscolare estesa.

Controlli clinici e fibroscopici	Controlli radiologici con TC o RMN collo con mdc	Controlli ecografici (se non già indicata TC o RMN)	Esami di ristadiatione sistemica (TC Total Body vs PET con fdg)
Rischio medio	Rischio basso	Rischio basso	Rischio basso
ogni 3 mesi I e II anno ogni 4 mesi III anno ogni 6 mesi fino al V anno controlli annuali	Solo al sintomo	Solo controlli clinici	Rx torace annuale

Terzo esempio: pT4aN0 glottico, margini negativi.

Trattamento: laringectomia totale più linfadenectomia laterocervicale omolaterale alla lesione più radioterapia postoperatoria in sede di T e collo.

Controlli clinici e fibroscopici	Controlli radiologici con TC o RMN collo con mdc	Controlli ecografici (se non già indicata TC o RMN)	Esami di ristadiatione sistemica (TC Total Body vs PET con fdg)
Rischio basso	Rischio basso	Rischio basso	Rischio basso
ogni 3 mesi I anno ogni 4 mesi II e III anno ogni 6 mesi fino al V anno controlli annuali	Solo al sintomo	Solo controlli clinici	Annualmente fino al V anno

Bibliografia

1. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, et al. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:409-14.
2. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, et al. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1017-23.
3. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, et al. Role of narrow-band imaging and high-definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1423-8.
4. Zbären P, Christe A, Thoeny HC, et al. Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma: clinical findings and imaging studies compared with histopathology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:487-91.
5. Ravanelli M, Farina D, Maroldi R, et al. MR with surface coils in the follow-up after endoscopic laser resection for glottic squamous cell carcinoma: feasibility and diagnostic accuracy. *Neuroradiology* 2013;55:225-32.
6. Blanch JL, Vilaseca I, Caballero M, et al. Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. *Head Neck* 2011;33:1252-9.
7. Hakeem AH, Tubachi J, Pradhan SA. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO2 laser microsurgery. *Laryngoscope* 2013;18:10.1002/lary.24012.
8. Chone CT, Yonehara E, Crespo AN, et al. Importance of anterior commissure in recurrence of early glottic cancer after laser endoscopic resection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:882-7.
9. Rucci L, Romagnoli P, Casucci A, et al. Embryological study of the glottic site and clinical implications. *Oral Oncol* 2004;40:1017-25.
10. Rucci L, Ferlito A, Anniko M, et al. Can embryology influence clinicians concerning the "best therapy" for glottic cancer? *Acta Otolaryngol* 2002;122:796-8.
11. Eckel HE. Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:7-15.
12. Roedel RM, Matthias C, Wolff HA, et al. Repeated transoral laser microsurgery for early and advanced recurrence of early glottic cancer after primary laser resection. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:340-6.
13. Mortuaire G, Francois J, Wiel E, et al. Local recurrence after CO2 laser cordectomy for early glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116:101-5.
14. Bocciolini C, Presutti L, Laudadio P. Oncological outcome after CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:86-93.
15. Ansarin M, Planicka M, Rotundo S, et al. Endoscopic carbon dioxide laser surgery for glottic cancer recurrence after radiotherapy: oncological results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1193-7.
16. Pellini R, Pichi B, Ruscito P, et al. Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: A multi-institutional series. *Head Neck* 2008;30:372-9.

17. Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, et al. Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:385-90.
18. Jäckel MC, Ambrosch P, Martin A, et al. Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope* 2007;117:350-6.
19. Crespo AN, Chone CT, Altemani A, et al. Role of margin status in recurrence after CO2 laser endoscopic resection of early glottic cancer. *Acta Otolaryngol* 2006;12:306-10.
20. Gallo A, Manciocco V, de Vincentiis M, et al. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope* 2004;114:616-21.
21. Gallo A, de Vincentiis M, Shaha AR, et al. Evolution of precancerous laryngeal lesions: a clinicopathologic study with long-term follow-up on 259 patients. *Head Neck* 2001;23:42-7.
22. Agra IM, Ferlito A, Kowalski LP, et al. Diagnosis and treatment of recurrent laryngeal cancer following initial nonsurgical therapy. *Head Neck* 2012;34:727-35.
23. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000;110 Suppl 93:1-18.
24. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: 184-6.
25. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in head and neck cancers. 2012. Available at www.nccn.org
26. ROL: Rete Oncologica Lombarda. Linee guida di follow-up neoplasie cervico facciali. Aggiornate ad Aprile 2012. www.progettotorol.it
27. AIOCC: Associazione Italiana Oncologia Cervico Facciale. Linee guida. Aprile 2012. www.aiocc.it
28. AIRO: Associazione Italiana Radioterapia Oncologica. Linee guida. 2008. www.radioterapiaitaliana.it
29. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3693-704.

IL FOLLOW-UP DEI TUMORI NASO-SINUSALI

L. Presutti, G. Molteni

I tumori della cavità nasale e dei seni paranasali costituiscono un'entità eterogenea costituita da un largo spettro di varianti istologiche accomunate dalla sede d'insorgenza. Sono un'entità rara e costituiscono il 3% circa di tutti i tumori del distretto testa-collo¹. La prognosi è generalmente sfavorevole e fortemente condizionata dalla recidiva locale che si presenta in circa il 50% dei casi². La recidiva locale è la principale causa di morte e può insorgere dopo un periodo medio molto variabile in base all'istotipo, in alcuni casi fino a 15 anni dopo il trattamento iniziale (es: carcinoma adenoido-cistico).

Le metastasi linfonodali (10%) e quelle a distanza (2%) sono rare e variano a seconda degli istotipi³ (più frequenti nel melanoma mucoso, nell'adenocarcinoma e nei carcinomi scarsamente differenziati).

Il trattamento dei tumori naso-sinusali si avvale della chirurgia da sola o in associazione con la radioterapia adiuvante, sulla base dell'estensione del tumore, dell'istologia, dei margini e delle caratteristiche di aggressività locale (infiltrazione perineurale, perivascolare, ecc). Tradizionalmente e dagli studi presenti in letteratura la chirurgia rimane il gold-standard per il trattamento di questi tumori, spesso associata alla radioterapia. Va sottolineato però che ad oggi, al meglio delle nostre conoscenze, non esiste nessun trial prospettico che paragoni la chirurgia da sola ad altre modalità terapeutiche¹.

L'approccio chirurgico è storicamente affidato alla resezione cranio-facciale con asportazione della massa tumorale "en-bloc". Negli ultimi decenni l'approccio endoscopico ha guadagnato sempre maggiori consensi a livello internazionale fino a diventare il "gold-standard treatment" per questi tumori al pari della chirurgia open e, in alcuni sezionati casi, da preferirsi a quest'ultima per la ridotta morbidità⁴. Uno dei principali motivi di avversione all'uso dell'endoscopia nella patologia maligna del distretto naso-sinusale è la modalità di exeresi del tumore ("piece-meal"). È stato negli anni dimostrato, però, che non esiste nessuna evidenza che la rimozione "en-bloc" offra una migliore sopravvivenza rispetto alla "piece-meal" in questi tumori⁵. Quest'ultima non può però prescindere dall'uso seriale di biopsie intraoperatorie con esame istologico al congelatore e da un follow-up post-operatorio molto stretto, soprattutto nel primo periodo.

Molti autori, in caso di neoformazioni molto estese e non resecabili radicalmente con approccio endoscopico, utilizzano quest'ultimo in associazione alla resezione cranio-facciale per un miglior controllo di aree difficilmente valutabili con tecnica open⁶.

La conoscenza delle tecniche chirurgiche e dell'approccio utilizzato per ogni paziente è di fondamentale importanza anche per un corretto follow-up. L'interpretazione degli esami di follow-up (dall'endoscopia agli studi radiologici) non può prescindere dalla conoscenza dell'approccio chirurgico utilizzato.

Il follow-up dei tumori naso-sinusali presenta alcune peculiarità che lo differenziano da quello di altre sedi del distretto testa-collo, dalla valutazione obiettiva della regione interessata alla diagnostica radiologica.

Il follow-up va eseguito avvalendosi di diversi strumenti valutativi e seguendo delle tempistiche prestabilite. Valuteremo punto per punto questi elementi:

1. esame clinico;
2. rinoscopia a fibre ottiche rigide;
3. esami radiologici (TC o RMN con mdc, ecografia);
4. PET;
5. timing.

1. Esame clinico

L'esame clinico generale e l'anamnesi sono sempre il primo e imprescindibile approccio al paziente oncologico. La valutazione dell'eventuale presenza di sintomi quali dispnea nasale monolaterale, rinorrea, epistassi frequente, algie del distretto cervico-facciale, cefalea, paralisi dei nervi cranici, anoressia correlata a calo ponderale vanno sempre prese in considerazione in quanto sintomi di una possibile recidiva locale o a distanza. Di fondamentale importanza inoltre è la palpazione del collo alla ricerca di tumefazioni latero-cervicali che va sempre eseguita ad ogni controllo del paziente e, in caso di sospetto clinico, indagata con esami radiologici appropriati.

Anche se rara, l'insorgenza di metastasi a distanza va sempre tenuta presente e ricercata, soprattutto in presenza di alcuni istotipi, come il melanoma mucoso e il carcinoma adenoido-cistico. Nelle linee guida internazionali (NCCN 2011) e in quelle nazionali (AIOCC-AIRO-AIOM 2012) non vi sono precise indicazioni all'esecuzione di esami strumentali per valutare la presenza di metastasi a distanza. Molti autori consigliano l'esecuzione di una radiografia standard del torace annuale e in alcuni casi un'ecografia addominale. Questi esami sono stati in molti casi sostituiti

da un uso sempre più diffuso della PET-CT nel follow-up delle neoplasie cervico-facciali.

2. Rinoscopia a fibre ottiche rigide

La valutazione endoscopica è uno step fondamentale nel monitoraggio delle recidive locali dei tumori naso-sinusal. Gli esiti della chirurgia nel distretto naso-sinusale lascia ampie cavità facilmente accessibili con l'endoscopia. La tecnologia a fibre ottiche ci permette una visione nitida e diretta della cavità chirurgica impossibile da ottenere a occhio nudo e più precisa e dettagliata rispetto al microscopio.

La strumentazione utilizzata per il follow-up non differisce da quella utilizzata per la chirurgia. Endoscopi rigidi di 14-18 cm di lunghezza, 3-4 mm di diametro sono quelli più frequentemente utilizzati. L'angolazione della lente è variabile e dipende dalle regioni anatomiche da esplorare: quella più usata e sicuramente più utile per una prima "overview" della cavità chirurgica è l'ottica a 0°. Molto utili si dimostrano poi le ottiche angolate (30°-45°) per esplorare i seni frontali e il pavimento dei seni mascellari, ovvero quelle aree "nascoste" ad una visione diretta (0°) a causa della presenza di pareti ossee che limitano l'angolazione dello strumento. Questi endoscopi sono meno maneggevoli da usare per il chirurgo inesperto ma molto utili per esplorare le suddette regioni.

All'endoscopia può essere collegata una telecamera per visualizzare le immagini su un monitor. La presenza di telecamere e monitor in HD rende le immagini molto nitide e il controllo dell'aspetto della mucosa molto più preciso. La visualizzazione delle immagini a monitor presenta numerosi vantaggi come la possibilità di una valutazione multidisciplinare in un unico esame. Le immagini possono poi essere registrate, se la telecamera è collegata a un sistema di registrazione, e quindi essere mostrate a altri specialisti non presenti e, ancor più importante, essere confrontate durante i controlli successivi in caso di lesioni sospette.

Un altro importante vantaggio della valutazione endoscopica sono la facilità e la rapidità di esecuzione. L'esame viene condotto ambulatorialmente previa anestesia locale da contatto (es: tamponcini imbevuti di xilocaina) o spray (es: ecocaina); è ben tollerato dal paziente, rapido e pressoché privo di complicanze.

Il controllo endoscopico permette un accurato monitoraggio del processo di guarigione locale (nel primo periodo post-operatorio) e l'eventuale rimozione ambulatoriale di sinechie e tessuto di granulazione che si possono formare nella cavità chirurgica. Il follow-up endoscopico è agevole, rapido e permette con molta semplicità accertamenti istologici

in zone sospette, con prelievi spesso eseguibili in ambulatorio in anestesia locale.

La buona conoscenza dell'approccio chirurgico è fondamentale anche nel follow-up per saper riconoscere le strutture anatomiche residue (alterate dall'intervento demolitivo) e correlare un riscontro endoscopico con le immagini radiologiche.

3. Esami radiologici

Il controllo endoscopico è molto accurato e preciso nell'identificare la recidiva locale, ciononostante il follow-up dei tumori naso-sinusal non può prescindere dall'imaging tradizionale.

La TC con m.d.c. è tradizionalmente l'esame più utilizzato nel distretto naso-sinuale. Le cornici ossee dei seni paranasali e dell'orbita, della fossa sfeno-palatina, della fossa infratemporale e la base cranica sono ben visibili in TC anche dopo l'intervento demolitivo. La recidiva generalmente presenta una nitida captazione di mezzo di contrasto iodato ed è perciò evidenziabile con questa metodica. La TC con m.d.c. presenta un'elevata sensibilità (paragonabile all'ecografia) per quanto riguarda la diagnosi di una recidiva linfonodale della malattia primitiva.

L'esame principe sia per la diagnosi di primitività sia per il follow-up radiologico nei tumori dei seni paranasali è attualmente la Risonanza Magnetica (RM) con gadolinio. Spesso la recidiva si presenta, almeno negli stadi iniziali, asintomatica e localizzata in profondità rispetto alla mucosa. Questo rende difficile o a volte impossibile una diagnosi endoscopica e, quando ancora piccola, anche la TC con m.d.c. è meno sensibile trattandosi di tessuti molli. La RM è molto più sensibile e si rende necessaria per lo studio dettagliato di particolari aree anatomiche come l'orbita, la fossa pterigo-palatina e infratemporale, la base cranica anteriore e media con i rispettivi forami e fessure, lo spazio masticatorio².

Anche per l'interpretazione degli esami radiologici, così come per il controllo endoscopico, la conoscenza dell'intervento eseguito è fondamentale. L'alterazione anatomica del distretto dovuta all'intervento va conosciuta per evitare errori diagnostici. Per esempio, in caso di ricostruzione dopo demolizione con lembi peduncolati o liberi, la conoscenza dell'intervento eseguito permette al radiologo e allo specialista che esegue il follow-up di non scambiare il tessuto del lembo per recidiva.

Alla tecnica tradizionale di risonanza magnetica si possono aggiungere tecniche più sofisticate come scansioni con contrasto dinamiche (DCE) e scansioni di diffusione (DWI). La DCE è una scansione T1 pesata con un'elevata risoluzione temporale (4-8 sec) prima e durante la sommini-

strazione di mezzo di contrasto. Queste sequenze si sono dimostrate utili nel differenziare tessuto cicatriziale dalla recidiva e nel follow-up a breve termine per valutare la risposta locale ai trattamenti chemio-radioterapici⁷⁻⁸. La DWI è, invece, una tecnica che raffigura e misura il movimento (diffusione) dei protoni dell'acqua nei tessuti. La diffusione dovrebbe essere limitata nel tessuto tumorale, quindi con valori di apparent diffusion coefficient (ADC) ridotta, se comparato con tessuto normale o edematoso².

Sia nell'esecuzione della TC che della RMN è di fondamentale importanza avere le immagini su 3 piani: assiale, coronale e sagittale. Le ricostruzioni coronali e sagittali sono di fondamentale importanza nella diagnostica del distretto naso-sinusale sia a fini diagnostici sia chirurgici.

Per quanto riguarda il monitoraggio delle stazioni linfonodali del collo ecografia e TC con m.d.c hanno mostrato la stessa sensibilità e sono sovrapponibili. L'ecografia ha il vantaggio di non esporre il paziente ad ulteriori radiazioni ma ha lo svantaggio di essere operatore-dipendente. Se viene eseguita la RM come esame standard durante il follow-up si può estendere l'esame al collo per comodità.

Anche in assenza di una chiara tempistica e indicazione nelle linee guida nazionali e internazionali è consigliabile eseguire una radiografia del torace annualmente (in assenza di sintomi), per lo meno per le forme più aggressive o con maggior tendenza alla metastatizzazione a distanza (es: melanoma mucoso). In alcuni casi, in presenza di sintomi o nel follow-up di pazienti con carcinoma adenoido-cistico o melanoma mucoso, è indicata un'ecografia addominale di controllo. Il timing di questo esame non è chiaro, ne consigliamo l'esecuzione annuale nelle istologie citate.

4. PET

La tomografia a emissione di positroni (PET) sta guadagnando sempre più consensi nel follow-up dei tumori del distretto cervico-facciale. Se rimangono ancora perplessità nel suo uso a fini diagnostici nella diagnosi primaria di neoplasia, sempre più lavori e linee guida ne consigliano il suo utilizzo nel monitoraggio dopo trattamento oncologico (sia esso medico, chirurgico o in combinazione). L'uso della PET è ulteriormente incrementato con la fusione di PET e TC in un unico esame (PET-TC) per l'elevata sensibilità dimostrata nella diagnosi di recidive loco-regionali e a distanza. Nonostante la sua elevata sensibilità però, il suo utilizzo nella diagnosi e nel follow-up dei tumori del distretto naso-sinusale non è ancora ben definito. Uno studio della Cleveland Clinic su 77 PET-TC eseguite per neoplasie maligne naso-sinusal ha evidenziato una sensibilità ed una

specificità attorno al 90%. La PET-TC ha mostrato un elevato valore predittivo negativo (NPV) mentre il valore predittivo positivo (PPV) è attorno a 50-60%⁹. Questo significa che un esame positivo va valutato attentamente e contestualmente ad altri fattori. Un elemento che influenza negativamente la diagnosi di recidiva con la PET-TC è la presenza di tessuto infiammatorio e di crostosità nel sito chirurgico. Inoltre, non vi è un consenso uniforme sul valore di SUV (standardized uptake value) oltre il quale l'esame è considerato positivo per i tumori cervico-facciali. Il valore proposto in letteratura rientra in un range tra 2 e 5, anche se va tenuto presente che numerosi fattori influiscono su questo valore (es: una regione irradiata presenterà un SUV più elevato)¹⁰⁻¹¹.

Da un'analisi della letteratura si potrebbe concludere che la PET-TC fornisce informazioni aggiuntive e complementari alle modalità convenzionali del follow-up presentate finora. La PET-TC deve sempre essere valutata nel contesto di altri esami radiologici (RM) e di un'attenta valutazione endoscopica. A causa dell'alto PPV della PET, un SUV positivo va sempre confrontato con gli altri esami diagnostici e verificato istologicamente con un prelievo endoscopico.

5. Timing

Quando eseguire i controlli post-operatori e successivi alle terapie mediche è un tema fondamentale e soggetto a numerose discussioni in tutta l'oncologia. Spesso il follow-up del distretto cervico-facciale viene accomunato nelle linee guida internazionali senza grosse distinzioni di sede né di istologia. Le linee guida NCCN 2011¹² consigliano controlli clinici ogni 1-3 mesi il I anno, ogni 2-4 mesi il II anno, ogni 4-6 mesi per il III-V anno e semestralmente dopo il V anno. Viene raccomandato un esame radiologico in sede di T e N entro 6 mesi dal trattamento e successivamente solo in caso di sintomi o sospetto clinico.

Le linee guida italiane (AIOCC-AIRO-AIOM 2012)¹³ invece, raccomandano una prima visita dopo 2-3 mesi dalla fine dei trattamenti con valutazione clinica, esame radiologico (TC o RM) come quello eseguito nel pre-trattamento, rinoscopia rigida e PET-TC solo in caso di lesioni residue sospette. Successivamente, ogni 6 mesi per 4 anni, consigliano valutazione clinica con endoscopia e RM.

Le linee guida servono a fornire un'indicazione "minima", e con livelli di evidenza clinica il più elevato possibile, di quello che dev'essere eseguito nel follow-up di questi tumori. L'eventuale aggiunta di altri esami o tempistiche differenti andranno valutate caso per caso tenendo presenti le numerose variabili legate al paziente e al tumore.

È importante ricordare di eseguire il follow-up a lungo, anche fino a 15 anni, soprattutto in presenza di alcune istologie a lenta ma inesorabile crescita come il carcinoma adenoido-cistico. Un altro elemento importante è la dimostrazione della presenza di foci tumorali controlaterali al lato interessato nei casi di adenocarcinoma etmoidale. L'adenocarcinoma è una patologia professionale da esposizione soprattutto a polveri del legno (anche formaldeide, nichel, cromo e pellami sono coinvolti), pertanto il contatto con il fattore di rischio negli anni avviene bilateralmente. Molti autori consigliano l'etmoidectomia bilaterale come approccio minimo e sufficiente in caso di adenocarcinoma etmoidale¹⁴. Se invece l'approccio è stato unilaterale, particolare attenzione, durante un follow-up molto stretto, va prestata alla mucosa naso-etmoide controlaterale.

Bibliografia

1. Lund VJ, Chisholm EJ, Takes RP, et al. Evidences for treatment strategies in sinonasal adenocarcinoma. *Head Neck* 2012;34:1168-78.
2. Farina D, Borghesi A, Botturi E, et al. Treatment monitoring of paranasal sinus tumors by magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging* 2010;10:183-93.
3. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010;22:1-143.
4. Nicolai P, Castelnovo P, Lombardi D, et al. Role of endoscopic surgery in the management of selected malignant epithelial neoplasms of the naso-ethmoidal complex. *Head Neck* 2007;29:1075-82.
5. Suh JD, Ramakrishnan VR, Chi JJ, et al. Outcomes and complications of endoscopic approaches for malignancies of the paranasal sinuses and anterior skull base. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013;122:54-9.
6. Cantu G, Bimbi G, Rosalba M, et al. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:170-7.
7. Semiz Oysu A, Ayanoglu E, Kodalli N, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of posttreatment fibrosis from recurrent carcinoma of the head and neck. *Clin Imaging* 2005;29:307-12.
8. Kim S, Loevner LA, Quon H, et al. Prediction of response to chemoradiation therapy in squamous cell carcinomas of the head and neck using dynamic contrast-enhanced MR Imaging. *AJNR* 2010;31:262-8.
9. Lamarre ED, Batra PS, Lorenz RR, et al. Role of positron emission tomography in management of sinonasal neoplasms – a single institution's experience. *Am J Otolaryngol* 2012;33:289-95.
10. Yao M, Smith RB, Graham MM, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:991-9.
11. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, et al. Impact of FDG-PET/CT imaging on nodal staging for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:377-82.
12. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#head-and-neck
13. http://www.aiocc.it/contents/attached/c17/Linee_guida_Aiocc_-_AIRO-_AIOM_maggio_2012.pdf
14. Bussi M, Gervasio CF, Riotino E, et al. Study of ethmoidal mucosa in a population at occupational high risk of sinonasal adenocarcinoma. *Acta Otolaryngol* 2002;122:197-201.

IL FOLLOW-UP NEI TUMORI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

B. Pichi, G. Spriano

Con il termine follow-up si indica una serie di controlli periodici e talvolta programmati a cui viene sottoposto un paziente in seguito al trattamento. Lo scopo è di diagnosticare prima della comparsa di sintomi una ripresa della malattia, una nuova patologia collegata alla prima o un effetto dannoso legato al trattamento. La programmazione del follow-up ha diversi scopi: funzionali ed oncologici. Questi possono essere riassunti nella necessità di valutare gli esiti terapeutici e cogliere l'eventuale recidiva. Per quanto riguarda gli esiti, l'osservazione è volta ad identificare le eventuali complicanze e sequele post-terapeutiche che vanno dalle più semplici problematiche cicatriziali o fibrotiche, alle algie, alle sequele conseguenti alla paralisi del VII nervo cranico o di alcuni suoi rami, alla sindrome di Frey, all'iposensibilità del padiglione auricolare da lesione del nervo grande auricolare, fino all'impotenza funzionale per trattamenti più aggressivi su T o su N quali la chirurgia radicale o allargata e la radioterapia adiuvante. In questa fase di osservazione clinica possono essere proposti, e successivamente messi in atto, presidi correttivi medici o chirurgici al fine di alleviare o ridurre tali manifestazioni. Per quanto riguarda l'osservazione in funzione della recidiva, questa può verificarsi su T, N o M. Convenzionalmente la differenza tra persistenza o recidiva è determinata dall'intervallo temporale, minore o maggiore di 6 mesi, tra la fine della cura e il riscontro di ricaduta di malattia.

Al fine della valutazione d'insieme del problema della recidiva diventa determinante considerare il tipo di trattamento locale o loco-regionale già effettuato e la conseguente possibile efficacia di una ulteriore cura. Possiamo infatti avere una serie di situazioni cliniche intermedie tra 2 estremi rappresentati da possibilità o no di ulteriore trattamento. A titolo di esempio possiamo considerare da un lato una situazione non compromessa, come quella del paziente sottoposto a parotidectomia superficiale per un tumore piccolo o a basso grado di malignità, in cui la recidiva su T o su N può essere trattata con una ulteriore intervento chirurgico e/o con radioterapia, dall'altro estremo il caso già trattato con parotidectomia allargata a tessuti extraparotidei e svuotamento del collo con RT post-operatoria in cui la comparsa di recidive su T, su N o su M non consente ulteriori terapie con intenti di radicalità. La programmazione del follow-up non può quindi prescindere dal conside-

rare la storia naturale delle diverse neoplasie, la modificazione determinata dalla cura e le eventuali ulteriori possibilità terapeutiche legate al tumore ed al paziente.

L'incidenza di metastasi linfonodali è di circa 14-29% e si riscontrano soprattutto nei carcinomi mucoepidermoidali e negli adenocarcinomi.¹ La percentuale di metastasi linfonodali occulte, di difficile rilevazione, è ragionevole considerarla intorno al 13%. Relativamente alla sede primitiva, per la parotide l'incidenza di metastasi linfonodali riportata in letteratura è di circa il 25%, dal 19% al 23% per la sottomandibolare e del 9% per le ghiandole salivari minori². La probabilità di sviluppare metastasi a distanza varia dal 2% nei carcinomi in stadio iniziale al 39% in quelli avanzati. È tuttavia caratteristica una lenta evolutività delle metastasi di particolari tipi istologici, con sopravvivenza media di 3,5 anni dopo comparsa delle metastasi a distanza nei casi di carcinoma adenoideo cistico. Le metastasi a distanza a 10 anni dal trattamento primario, incidono in percentuale variabile tra il 15% ed il 37% dei casi nelle varie casistiche della letteratura e sono più frequenti nei casi di tumori ad alto grado di malignità rispetto a quelli di basso grado 30,6% vs 17,9%. In generale, poiché la loro comparsa è spesso ritardata nel tempo, è consigliato un follow-up maggiore di 5 anni³. Il sito più frequente è il polmone (75-90%), seguito dalle ossa lunghe, fegato ed encefalo, anche se sono state descritte metastasi vertebrali, costali, tiroidee, sottocutanee e peritoneali¹.

Anche se ci sono dati insufficienti provenienti da studi randomizzati a riguardo delle strategie di follow-up più efficaci, e non esiste un'unica strategia riconosciuta, la maggior parte degli Autori ritiene che una qualche sorveglianza post-operatoria sia necessaria.

In realtà, non esistono tuttora linee guida condivise sulla frequenza e sulla tipologia dei controlli. Questo è dovuto principalmente alla mancanza di trials randomizzati che definiscano i reali benefici di un follow-up intensivo, rispetto ad uno "minimalista" o ad uno personalizzato.

Il problema è capire realmente quale metodica consente di scoprire precocemente la ricaduta, almeno prima che se ne accorga il paziente e quale vantaggio ne consegue.

Boysen⁴ riporta che il 61% delle recidive viene rilevata dopo che i pazienti si sono rivolti al medico in seguito alla comparsa di un sintomo specifico, piuttosto che durante una visita programmata di follow-up, anche se de Visscher⁵ ha trovato che la sopravvivenza media dei pazienti con la recidiva scoperta durante il follow-up di routine è il doppio rispetto a quella dei pazienti ai quali viene scoperta dopo la comparsa dei sintomi.

L'esame clinico rimane l'elemento cardine del controllo loco-regionale di questi malati, va eseguito periodicamente, più frequentemente per i

primi due o tre anni e successivo allungamento scalare fino ad un controllo annuale dopo 5 anni. I controlli vanno proseguiti fin oltre i 10 anni per la caratteristica lenta evolutività di queste neoplasie. Non esistono attualmente indagini sierologiche o markers tumorali che possano essere impiegati utilmente nel follow-up di questi pazienti.

Per il controllo delle metastasi a distanza, solo la radiografia standard del torace, da eseguire una volta l'anno, è riconosciuta dalla maggior parte degli Autori avere un rapporto costo/beneficio vantaggioso, anche senza che in letteratura esistano studi che ne comprovino l'efficacia sulla sopravvivenza.

Clover⁶, a questo proposito, riporta un caso di un paziente di 50 anni sottoposto a scialectomia sottomandibolare destra, svuotamento latero-cervicale e radioterapia adiuvante per un carcinoma mioepiteliale con segni di invasione perivascolare e perineurale.

Il Paziente è rimasto asintomatico per 3 anni senza evidenti segni di ripresa di malattia, fino a quando ha eseguito un Rx torace per dispnea, che ha mostrato multiple opacità polmonari compatibili con lesioni metastatiche. Anche se un Rx torace annuale avrebbe potuto individuare più precocemente le lesioni polmonari, resta da stabilire se questo avrebbe in qualche modo potuto cambiare il management del paziente, visto che la presenza di metastasi a distanza rende effettivamente incurabile la malattia. La domanda naturale è che effetto avrebbe avuto quindi l'individuazione delle metastasi polmonari tre anni prima sulla qualità di vita del paziente. Talvolta "ignorance is bliss", infatti il riscontro di metastasi avrebbe solo consentito al paziente di conoscere in anticipo il suo destino e che questo sia favorevole o sfavorevole è opinabile.

All'Ospedale S.Orsola-Malpighi di Bologna, nell'ambito delle strutture oncologiche, nel 1999 è stata condotta un'indagine indirizzata a donne operate di carcinoma della mammella libere da neoplasia, che accedevano agli ambulatori per le visite di follow-up. Dal marzo al giugno del 1999 si sono distribuiti circa 600 questionari in cui veniva chiesto:

- quali sono le reazioni che provoca l'avvicinarsi della data della visita periodica;
- quali sono gli aspetti "negativi" dell'eseguire visite periodiche programmate dal medico specialista;
- quali sono gli aspetti "positivi" per cui lei continuerebbe a sottoporsi a visite periodiche programmate dal medico specialista.

Il gradimento al questionario fu notevole in quanto il 92.5% delle Pazienti rispose. Nel 58% dei casi risultò che l'avvicinarsi della data della visita rendeva la paziente più tranquilla.

Per il 49% non vi erano aspetti negativi. Per il 29% delle intervistate il follow-up costituiva un ottimo mezzo per scoprire una eventuale recidiva in tempo utile per applicare una terapia efficace.

Dopo 10 anni quest'ultima considerazione fatta dalle Pazienti è sempre più vera: la ricerca scientifica infatti sta offrendo ai medici nuove armi sempre più mirate ad ogni singolo caso.

Un tempo la ripresa della malattia lasciava poche speranze... oggi non è più così. Le visite di follow-up vanno condotte scrupolosamente, con il tempo "necessario" per non rischiare di sottovalutare ogni minimo segnale. Il "patto di alleanza" fra il Medico e il Paziente deve rimanere ben saldo anche al termine delle terapie.

La durata del follow-up oncologico, la cadenza, gli esami da richiedere variano in base al tumore primitivo, allo stadio in cui è stato diagnosticato e trattato, alle condizioni generali del paziente (età, malattie concomitanti). La durata media delle visite di follow-up sarebbe di cinque anni (con alcune eccezioni come nel caso dei tumori delle ghiandole salivari in cui si arriva a dieci anni e oltre) con visite che inizialmente possono avere una cadenza quadrimestrale, poi semestrale diradandosi progressivamente fino alla cadenza annuale. Il periodo viene stabilito dal medico specialista in accordo con il Paziente, sulla base dei fattori di rischio iniziali, della familiarità per altre neoplasie, dell'età, della situazione socio-familiare, del rapporto con il medico di famiglia. È importante ribadire sempre al Paziente che per qualunque problema la visita può essere anticipata. Il periodo di follow-up costituisce ad oggi una parte integrante della strategia terapeutica anche se esistono ancora alcuni interrogativi sulla durata ottimale, sulla frequenza delle visite e sugli effettivi benefici per il paziente^{7,8}.

La metodologia della ricerca clinica possiede infatti strumenti limitati per valutare l'effettiva efficacia del follow-up. Mentre per i farmaci o per gli altri interventi si possono disegnare studi clinici controllati in grado di valutare se il farmaco A è migliore di quello B, o se una tecnica chirurgica usata da molti anni è meglio di una più recente e meno aggressiva, confrontare le diverse modalità di follow-up è molto complesso, richiede tempi lunghi e può essere fatto solo identificando indicatori appropriati di utilità ed efficacia del follow-up stesso⁹.

Le linee guida internazionali più condivise sono quelle del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) che prevedono¹⁰:

- visita 1° anno, ogni 1-3 mesi;
- visita 2° anno, ogni 2-4 mesi;
- visita 3°-5° anno, ogni 4-6 mesi;
- visita oltre 5° anno, ogni 6-12 mesi;
- Rx torace annuale;
- TSH ogni 6-12 mesi, se il collo è stato irradiato.

Queste linee guida sono le più seguite tra i chirurghi della testa e del collo e si basano essenzialmente sulle premesse che:

1. visite di controllo frequenti aumentano la diagnosi precoce delle recidive;
2. le possibilità di recupero dopo trattamento di salvataggio sono maggiori se la diagnosi di recidiva è precoce.

Ma malgrado queste premesse appaiano logiche, vi sono pochi studi che esaminano l'impatto dei protocolli di sorveglianza post-trattamento, comprese le frequenti visite ambulatoriali su alcune variabili come la diagnosi precoce delle recidive e la sopravvivenza.

Agrawal¹¹ ha condotto uno studio sul follow-up dopo aver constatato che malgrado le visite ambulatoriali di follow-up rappresentassero una significativa parte del lavoro svolto dai medici di reparto, non infrequentemente, quando veniva scoperta una recidiva, i pazienti stessi avevano anticipato la visita rispetto alla data stabilita dal protocollo, per la comparsa di sintomi specifici o per la presenza di qualche tumefazione.

Tali osservazioni hanno portato l'autore a condurre uno studio che potesse valutare l'impatto relativo dell'autoesame sull'individuazione precoce della recidiva.

Sono stati osservati 1177 pazienti affetti da carcinoma delle VADS, delle ghiandole salivari e della regione rinosinusale, in un periodo di 18 mesi, per un totale di 3645 visite. In 180 casi (5%) sono state individuate recidive o secondi tumori. Di questi il 48% erano recidive locali, il 33% recidive solo su N, il 2% su T ed N e l'8% metastasi a distanza. Inoltre delle 180 recidive, il 79% (142 pazienti) avevano sperimentato nuovi sintomi o avevano notato la comparsa di nuove lesioni, che non li avevano indotti ad anticipare la visita, ma avevano aspettato il controllo programmato con una durata media della comparsa dei nuovi sintomi (tumefazioni cervicali 38%, dolore 27% od ulcere 14%) di circa 4 settimane. Le recidive erano presenti nel 39% (142 su 367) dei pazienti che lamentavano la comparsa di nuovi sintomi o di lesioni; ma in pazienti asintomatici, la diagnosi di recidiva è stata fatta solo nell'1,2% dei casi (38 su 3278 pazienti).

L'uso routinario dell'imaging (PET, RMN, TC) ad ogni visita di controllo è difficile dal punto di vista organizzativo e ad elevato costo economico e non è dimostrato che abbia il vantaggio di individuare in anticipo, rispetto al giudizio clinico, eventuali recidive. Anzi, in pazienti trattati sia chirurgicamente che con radioterapia, la distinzione tra tessuto fibroso e recidiva è difficile e necessita spesso di una conferma clinico-bioptica. Le continue visite rappresentano anche un costo sia per la società che per il

paziente stesso, che spesso deve sostenere dei lunghi viaggi per recarsi presso il centro di cura. Sarebbe quindi auspicabile educare il paziente all'autoesame ispettivo e palpatorio, alla ricerca di tumefazioni latero-cervicali, come già accade per altre patologie come quella mammaria e, in generale, di sintomi nuovi.

Inoltre il follow-up andrebbe differenziato in base al tipo istologico, allo stadio e quindi alla probabilità di un trattamento con intenti curativi qualora ci fosse una ripresa di malattia. Nei pazienti con tumori in stadio avanzato, in cui in caso di recidiva, non sarebbe possibile un trattamento specifico, l'individuazione della ripresa di malattia andrebbe solo a peggiorare psicologicamente la qualità della vita residua.

Noi adottiamo uno schema di follow-up, mutuato dalle linee guida dell'NCCN, differenziato per i tipi istologici ad alto grado di malignità e a basso grado, con potenziale curabilità in caso di metastasi singola e mirato ai seguenti obiettivi:

- valutare l'efficacia della terapia;
- monitorizzare e trattare le complicanze e sequele tardive relative alla terapia;
- individuare la ripresa di malattia in una fase in cui il trattamento di salvataggio abbia le migliori probabilità di efficacia;
- individuare le metastasi a distanza;
- individuare i secondi tumori;
- fornire un supporto psicologico al paziente oncologico.

Eseguiamo quindi:

- visita 1° anno, ogni 1-3 mesi;
- visita 2° anno, ogni 2-4 mesi;
- visita 3°-5° anno, ogni 4-6 mesi;
- visita oltre 5° anno, ogni 6-12 mesi;
- ecografia collo semestrale per i primi 2 anni, poi annuale;
- Rx torace annuale (nei carcinomi ad alto grado di malignità, potenzialmente curabile se M singola);
- RMN annuale;
- ecografia epatica (nei carcinomi ad alto grado di malignità, potenzialmente curabile se M singola);
- TSH ogni 6-12 mesi, se il collo è stato irradiato.

Siamo infatti fermamente convinti che, a dispetto dell'impatto del follow-up sulla sopravvivenza, che probabilmente non è così determinante, il controllo periodico del paziente abbia un valore molto importante, sia per il trattamento delle sequele della terapia che come supporto psicologico.

Conclusioni

È opportuno considerare che il follow-up consente di chiudere il ciclo terapeutico di ogni paziente con la valutazione del risultato. La conoscenza dei risultati delle cure è fondamentale per comprendere la correttezza dei trattamenti e per apportare modifiche agli schemi terapeutici. Infine, laddove i risultati si basano sulla valutazione del risultato in termini di intervallo libero da malattia, controllo locale o loco-regionale o sopravvivenza, la necessaria metodologia statistica richiede la conoscenza, in ogni momento del follow-up, della situazione clinica.

Infatti il follow-up oncologico ha senso **solo** quando:

- esiste un rischio rilevante che la neoplasia si ripresenti;
- esiste un rischio rilevante che compaia una seconda neoplasia nello stesso organo (per esempio un secondo tumore della mammella) o un tumore in altri organi in quanto i fattori eziologici sono gli stessi (per esempio un carcinoma del polmone in un paziente già trattato per un carcinoma della testa-collo: il fumo di sigaretta è un fattore di rischio comune);
- esiste un trattamento efficace per trattare una ripresa di quella determinata neoplasia se diagnosticata in fase iniziale e non se diagnosticata quando diventa sintomatica;
- il paziente è in condizioni di ricevere il trattamento adeguato.

Quindi il follow-up post-operatorio deve essere eseguito, ma l'impiego clinico e strumentale deve essere congruo alle necessità di bilanciamento tra costi e benefici.

Bibliografia

1. Koka VN, Tiwari RM, van der Waal I, et al. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands: clinicopathological survey of 51 patients. *J Laryngol Otol* 1989;103:675-9.
2. Bradley PJ. Distant metastases from salivary glands cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:233-42.
3. Batskis J. Tumors of the major salivary glands. In: *Tumours of the head and neck*. 2nd Ed. Baltimore. William and Wilkins, 1979:1-76.
4. Boysen M, Natvig K, Winther F, et al. Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Otolaryngol* 1985;14:211-4.
5. de Visscher AV, Manni JJ. Routine long term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120.:934-9.
6. Clover MJ, Bater M, Brennan PA. Protocols for follow up of malignant salivary tumours. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:587-8.
7. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25: CD001768.
8. Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 1999;49:705-10.
9. Liberati A. Follow-up in breast cancer: a model case for controlled evaluation of complex interventions. *Ann Oncol* 1995;6:747-50.
10. The complete library of NCCN clinical practice guidelines in oncology. Rockledge, PA: National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2012.
11. Agrawal A, deSilva BW, Buckley BM, et al. Role of the physician versus the patient in the detection of recurrent disease following treatment for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2004;114:232-5.
12. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, et al. Long term follow-up of over 1000 patients with salivary tumours treated in a single center. *Br J Surg* 1996;83:1750-4.

IL FOLLOW-UP NEI TUMORI DELLA TIROIDE

M. Piemonte

Il follow-up delle neoplasie maligne della tiroide presenta alcune finalità diversificate rispetto al corrispondente controllo longitudinale nel tempo degli altri tumori della testa e del collo, in considerazione delle peculiarità anatomico-funzionali, fisiopatologiche, istopatologiche e cliniche della ghiandola tiroide¹⁻⁷.

Le finalità del follow-up nei tumori della tiroide sono infatti indirizzate a:

1. controllo nel tempo della condizione calcemica post-tiroidectomia;
2. monitoraggio e trattamento nel tempo della condizione ormonale tiroidea (con pratiche terapeutiche di tipo soppressivo o sostitutivo della funzione ormonale propria della ghiandola);
3. controllo nel tempo della malattia neoplastica (con particolare riferimento al monitoraggio e trattamento di eventuali persistenze/residui di neoplasia e di eventuali localizzazioni metastatiche, nonché alla diagnosi precoce di eventuali recidive o metastasi tardive).

1. Controllo nel tempo della condizione calcemica post-tiroidectomia

Il controllo della calcemia non rientra ovviamente in un contesto di follow-up oncologico bensì in un ambito di follow-up clinico indispensabile per garantire fin dai primi giorni post-tiroidectomia le condizioni di buona salute del paziente⁸.

In letteratura viene riferito che circa il 20-30% dei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale per neoplasia maligna (con interventi ablativi verosimilmente più “aggressivi” e radicali di quanto previsto per patologie benigne della tiroide) sviluppa precocemente ipocalcemia in vario grado e necessita pertanto di terapia di supplementazione calcica e/o terapia con Vitamina D. A tre mesi dall'intervento, tuttavia, meno del 10% dei pazienti richiede ancora supplementazione calcica¹.

Il monitoraggio precoce della calcemia (e, se ritenuto opportuno in un contesto clinico, della fosforemia e della magnesiemia) deve quindi essere parte integrante del follow-up immediato e longitudinale dopo tiroidectomia.

Dopo normalizzazione dei valori calcemici, i controlli ematochimici potranno essere distanziati nel tempo e quindi abbandonati, dopo aver accertato che l'omeostasi calcemica è ben ripristinata e stabilizzata.

2. Monitoraggio e trattamento nel tempo della condizione ormonale tiroidea (con pratiche terapeutiche di tipo soppressivo o sostitutivo della funzione ormonale propria della ghiandola)

I pazienti sottoposti a tiroidectomia (sia essa totale o parziale/loboistmectomia) per neoplasia maligna vengono generalmente sottoposti a terapia soppressiva a lungo termine con L-tiroxina (L-T4)^{1-5,9-11}.

Tale trattamento fa parte integrante del programma di terapia oncologica dei tumori maligni tiroidei ed è quindi compreso a pieno titolo, come si vedrà anche nel seguito di questa trattazione, nel programma di follow-up oncologico.

La L-tiroxina, somministrata a dosi elevate e superiori alle fisiologiche esigenze, sostituisce da un lato la funzione ormono-secerne della tiroide, compromessa dall'asportazione della ghiandola, e "sopprime" in virtù del suo eccesso di dose eventuali residui di tessuto normale o neoplastico ancora presenti, inibendo la produzione di TSH (i cui valori ematici in terapia soppressiva devono essere mantenuti <0.1 mU/L).

Un TSH costantemente soppresso ($0.1-0.05$ mU/L) è stato associato in letteratura a periodi di sopravvivenza e remissione di malattia più lunghi; il grado di soppressione del TSH è altresì risultato un predittore indipendente di recidiva in un'analisi multivariata¹².

La dose "soppressiva" di L-tiroxina, che deve essere raggiunta progressivamente con aggiunte successive di farmaco ogni 6 settimane, varia in genere tra 175 e 200 ug, ma deve comunque e sempre essere adattata e controllata sul singolo paziente.

La somministrazione di un dosaggio elevato di L-tiroxina con finalità soppressive, pur giustificato da esigenze oncologiche, non è esente da problemi e dovrebbe essere ridotta non appena possibile.

In ogni caso è indispensabile evitare sia una terapia ormonale sostitutiva insufficiente (dosaggio troppo basso di L-tiroxina), sia una terapia soppressiva inutilmente aggressiva (dosaggio eccessivamente ed ingiustificatamente elevato di L-tiroxina)³.

Nei pazienti con malattia persistente, il TSH sierico deve essere mantenuto indefinitamente al di sotto di 0.1 mU/L, in assenza di specifiche controindicazioni³.

3. Controllo nel tempo della malattia neoplastica (con particolare riferimento al monitoraggio/trattamento di eventuali persistenze/residui di neoplasia e di eventuali localizzazioni metastatiche e alla diagnostica precoce di eventuali recidive o metastasi tardive)

A differenza della maggior parte dei tumori della testa e del collo, la finalità di follow-up oncologico nei tumori della tiroide presenta particolare rilievo per tre diversi motivi:

- le opzioni di intervento terapeutico (chirurgico, radioterapico, medico) e i risultati terapeutici sulle recidive presentano probabilità di successo altamente significative non solo ai fini di una risoluzione “in secondo tempo” della malattia, ma anche o comunque di una lunga sopravvivenza con ottima qualità di vita;
- le neoplasie ben differenziate della tiroide presentano talora intervalli di tempo molto lunghi tra trattamento primario e recidiva, e quindi il follow-up deve essere proseguito per tempi molto lunghi o addirittura per tutta la vita;
- l’elevata incidenza dei tumori tiroidei, unita agli ottimi risultati terapeutici e alla lunghissima sopravvivenza dei pazienti, solleva non solo problemi di qualità di vita dei pazienti stessi, ma anche di importante impatto in ambito di economia sanitaria e di economia sociale.

Si deve premettere che secondo le linee Guida ATA la definizione di “disease free” (ovvero l’assenza di tumore tiroideo) dopo terapia deve essere riconosciuta sulla base dei tre seguenti parametri³:

1. assenza di evidenza clinica del tumore,
2. assenza di evidenza di tumore all’“imaging”,
3. livelli di Tiroglobulinemia non rilevabili (sotto soppressione del TSH) e assenza di Anticorpi Anti Tiroglobulina.

I principali mezzi di monitoraggio oncologico nel follow-up dei tumori tiroidei sono rappresentati da:

- controllo clinico (chirurgo, endocrinologo, medico nucleare),
- dosaggio della Tiroglobulina (TG),
- dosaggio del TSH (Thyroid Stimulating Hormone),
- dosaggio degli anticorpi anti-tiroglobulina (Ab-TG),
- scintigrafia tiroidea (TS) e “total body” (TBS) con diversi traccianti,
- ecografia del collo (Ultrasound – US),
- altri esami di “imaging” di 2° livello (TC con mezzo di contrasto, RM, PET-TC con ¹⁸FDG).

Il controllo clinico da parte di uno specialista del settore oncologico tiroideo (chirurgo, endocrinologo, medico nucleare) sarà definito da caso a caso per frequenza e modalità, ma in linea generale sarà programmato:

- ogni 3-6 mesi per il primo biennio,
- ogni 6-8 mesi per il successivo triennio,
- una volta all'anno dopo il 5° anno (salvo necessità particolari).

La finalità del controllo clinico è rappresentata dalla raccolta dell'anamnesi patologica prossima, con particolare riferimento ai sintomi tumore-correlabili di recente insorgenza, al rilievo della obiettività clinica, al controllo dello stato ormonale tiroideo (compreso la soppressione del TSH) e calcemico, alla visione ed interpretazione degli esami ematochimici e strumentali, alla pianificazione delle successive iniziative di follow-up e terapia¹.

La **Tiroglobulina (TG)** rappresenta il principale "marker" del monitoraggio oncologico di follow-up nei tumori tiroidei e il suo dosaggio periodico nel sangue riveste importanza primaria in questo ambito^{2,13,14}.

La tiroglobulina è una glicoproteina iodata ad alto peso molecolare secreta fisiologicamente dalle cellule follicolari tiroidee, sia normali sia neoplastiche. L'intervento di tiroidectomia totale determina in condizioni ottimali di successo l'azzeramento della secrezione di tale sostanza, che a distanza di alcune settimane dall'intervento diventa di fatto non rilevabile al dosaggio ematochimico.

L'assenza di valori ematici significativi di Tg (<1 ng/mL) rappresenta generalmente un indice attendibile di assenza di tessuto tiroideo normale o neoplastico e quindi assume un valore prognostico favorevole.

La persistenza di una tiroglobulinemia significativamente rilevabile può essere dovuta a residui tiroidei di tessuto tiroideo normale ovvero a presenza/persistenza di cellule tiroidee neoplastiche in sede di T, N o M. Non è possibile distinguere, solo sulla base dei valori di tiroglobulinemia, le due diverse condizioni ora descritte.

Ai fini della corretta interpretazione si deve sottolineare l'importanza di confrontare dosaggi di TG eseguiti con il medesimo metodo di indagine (radioimmunologici-RIA versus immunoradiometrici-IRMA), possibilmente presso lo stesso centro laboratoristico, in considerazione della notevole variabilità di risultati tra metodo e metodo e tra centro e centro.

Il dosaggio della TG ematica può tuttavia risentire significativamente di due diversi fattori interferenti.

- Un **TSH** inibito dalla terapia ormonale soppressiva o sostitutiva con L-tiroxina può limitare la stimolazione secretoria della TG,

che pertanto appare all'esame di laboratorio a livelli molto bassi e oncologicamente non significativi. Ciò giustifica l'opportunità, con specifiche cadenze descritte dalle linee guida, del dosaggio della TG sotto stimolazione del TSH (con sospensione adeguata della terapia soppressiva/sostitutiva con L-tiroxina o con stimolazione artificiale con TSH ricombinante- rhTSH).

Il ricorso all'rhTSH per eseguire l'esame TG o una scintigrafia sotto stimolazione TSH presenta il vantaggio di evitare l'insorgenza di sintomi da ipotiroidismo (da sospensione prolungata della L-tiroxina) e i possibili effetti negativi dell'ipotiroidismo sulle funzioni cardiovascolare, renale e nervosa.

Per contro, l'uso dell'rhTSH incontra talora limitazioni sia per motivi clinici (deve essere usata con molta cautela in soggetti con importanti residui tiroidei), sia per motivi economici (l'rhTSH è una molecola di sintesi di costo molto elevato)¹.

- In un certo numero di pazienti (circa l'1%), la presenza di **anticorpi anti-tiroglobulina (Ab-TG)** maschera la presenza di una iperproduzione di tiroglobulina da tessuto neoplastico, impedendo di fatto che dal riconoscimento di una TG elevata consegua il sospetto di una persistenza o ripresa di malattia neoplastica. Ciò giustifica la necessità di valutare contemporaneamente la TG e gli Ab-TG ad ogni determinazione, al fine di poter tempestivamente e correttamente identificare l'interferenza tra i due elementi.

Qualora si evidenzino in un paziente elevati livelli di Ab-TG, anche in presenza di livelli di TG bassi o indosabili, si rende necessaria l'adozione di apposite modifiche nelle metodologie di esecuzione del follow-up.

La persistenza di Ab-TG nel tempo, soprattutto con livelli in crescita, è sintomo di malattia neoplastica tiroidea persistente o recidiva, mentre livelli di Ab-TG in decremento indicano una riduzione di massa del tessuto neoplastico tiroideo (dopo terapia radiometabolica) o assenza di malattia¹⁵.

La **scintigrafia** rappresenta a tutt'oggi un esame di insostituibile importanza nel follow-up dei tumori tiroidei.

L'esame scintigrafico può essere finalizzato al solo esame del collo e della regione tiroidea (TS) o a un completo esame "Total body" (TBS, con diverse finalità di precisazione diagnostica ma comunque per evidenziare residui tiroidei dopo tiroidectomia, residui/recidive neoplastiche su T, adenopatie metastatiche (N) e metastasi a distanza (M))^{8,13}.

Gli esami scintigrafici finalizzati allo studio dei tumori tiroidei si possono avvalere di diversi traccianti tra cui:

- ^{123}I , ottimale a fini diagnostici in quanto caratterizzato da ottima efficacia clinica e breve tempo di decadenza; purtroppo l'elevato costo della molecola e la necessità di poter disporre di rifornimenti nell'immediatezza dell'esame (vista la rapida decadenza della sua emissione radioattiva) ne limitano le possibilità di utilizzazione pratica;
- ^{131}I , stabile radioattivamente ed efficace dal punto di vista clinico con basse dosi del tracciante; la principale limitazione della sostanza come tracciante diagnostico, soprattutto negli esami scintigrafici di "dose traccia" precedenti i trattamenti con ^{131}I , è rappresentata dalla possibilità di accecamento temporaneo ("stunning") delle cellule tiroidee normali e neoplastiche che per alcuni giorni diventano incapaci di captare correttamente il radio farmaco in dosi curative;
- ^{99}Tc : il tecnezio rappresenta un valido compromesso per l'inquadramento diagnostico di scintigrafia immediatamente precedente il trattamento con ^{131}I , in alternativa al ^{123}I ;
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi: è un tracciante con spiccata affinità mitocondriale che trova indicazione elettiva a scopo diagnostico nelle neoplasie a cellule di Hurthle (oltre che nei carcinomi midollari).

Alcune Scuole ritengono opportuno e doveroso eseguire una scintigrafia diagnostica del collo (TS) con ^{123}I o ^{99}Tc entro tre mesi dalla tiroidectomia per definire la presenza di residui di tessuto tiroideo normale o neoplastico e di eventuali metastasi, al fine di pianificare con una "dose traccia" certa la necessità o meno di somministrazione di ^{131}I a scopo terapeutico e il dosaggio del radiofarmaco. Altri Autori, invece, ritengono superflua l'esecuzione di questo tempo scintigrafico diagnostico, preferendo raccomandare direttamente il passaggio alla radioiodoterapia sulla base della descrizione clinico-patologica della malattia neoplastica e dei suoi fattori prognostici.

La scintigrafia diagnostica con ^{131}I trova ulteriore indicazione per la valutazione dei risultati dopo 6-12 mesi dalla terapia radio metabolica, per controllare la sua efficacia ablativa. A questo proposito si deve sottolineare che l'esecuzione di una TBS dopo soli 6 mesi dalla terapia con ^{131}I non sembra garantire sostanziali vantaggi rispetto all'esecuzione del medesimo esame dopo 12 mesi, mentre risulta gravata – secondo dati della Letteratura – da una maggior rischio di insorgenza di patologie linfomatose.

Inoltre una ulteriore indicazione della TBS è rappresentata dal monitoraggio in follow-up dei pazienti con TG elevata.

Le linee guida internazionali evidenziano peraltro l'inutilità di sottoporre a TBS i pazienti "a basso rischio" con TG non rilevabile (in assenza di interferenze da Ab-TG), dopo 6-12 mesi dal trattamento oncologico primario.

L'**ecografia del collo** (US) trova oggi sempre più ampio sostegno in letteratura al fine della ricerca di residui tiroidei, persistenze/recidive di malattia e metastasi linfonodali^{8,14}.

L'esame ecografico, non invasivo e a basso costo, viene generalmente suggerito con una frequenza ogni 12 mesi nei tumori "a basso rischio" e ogni 6-12 mesi nei tumori "ad alto rischio".

La sensibilità dell'esame ecografico su adenopatie o noduli sospetti per localizzazione/recidiva neoplastica può essere implementata con il dosaggio della TG nel liquido di lavaggio per citoaspirato³.

Inoltre l'ecografia rappresenta il metodo d'elezione nel follow-up dei pazienti con tumori "a basso rischio" sottoposti a tiroidectomia parziale (lobotomectomia), nei quali il dosaggio della TG risulta scarsamente significativo a causa della persistenza di una emittiroide completa.

Gli **esami di "imaging" di 2° livello (TC con mezzo di contrasto, RM, PET-TC con ¹⁸FDG)** trovano indicazione elettiva nell'approfondimento diagnostico e nella ricerca di persistenze/recidive di T, adenopatie metastatiche e metastasi a distanza:

- in pazienti in cui esistono manifestazioni cliniche di malattia,
- quando un aumento della TG giustifica il sospetto di malattia in atto (nelle sue diverse manifestazioni in termini di tempistica e localizzazione),
- in pazienti con TG non rilevabile ed elevato tasso di Ab-TG, nei quali è necessario ricorrere ad un approccio diagnostico alternativo rispetto alle usuali metodiche di follow-up.

Ablazione dei tessuti tiroidei residui con ¹³¹I. Il percorso di follow-up dei tumori tiroidei si interseca abitualmente, sulla base dei riscontri intraoperatori, dell'inquadramento clinico-patologico del tumore e dei riscontri diagnostici post-tiroidectomia (TG e TS in primo luogo) con l'opportunità o meno di trattamento terapeutico con Radioiodio-¹³¹I (a scopo ablativo di residui tiroidei o terapeutico su residui o localizzazioni neoplastiche non risolti con chirurgia primaria)^{3,4,5,8}.

Lo scopo della radioiodioterapia ablativa post-tiroidectomia totale è rappresentato dalla distruzione di ogni tessuto tiroideo normale o tumorale residuo.

Oltre che per le finalità terapeutiche ora descritte su eventuali tessuti tiroidei residui, si deve sottolineare che l'ablazione con radioiodioterapia post-tiroidectomia migliora la sensibilità della TG come "marker" di malattia neoplastica residua o recidiva e migliora la sensibilità di un esame TBS con ¹³¹I per la dimostrazione di malattia residua o ricorrente.

Le indicazioni alla radioterapia con ^{131}I con finalità ablativa non sono univoche in letteratura ma possono essere così schematizzate (sec TNM)¹¹:

- Stadio I (età < 45 anni), se presenti fattori di rischio per recidiva (pT3-pT4, istologie aggressive);
- Stadio I (età > 45 anni), se presenti fattori di rischio per recidiva (malattia multifocale, pT1bm, istologia aggressiva);
- Stadio II (età < 45 anni);
- Stadio III-IVA-IVB (ovviamente per età > 45 anni).

La trattazione dei **principi di follow-up oncologico** dei tumori della tiroide non può prescindere da una suddivisione in tre specifici paragrafi, corrispondenti a tre diverse categorie di istotipi neoplastici:

- carcinomi ben differenziati della tiroide (Differentiated Thyroid Carcinoma, DTC), corrispondenti agli istotipi Papillare, Follicolare e di Hurthle;
- carcinomi midollari della tiroide (Medullary Thyroid Carcinoma, MTC), nelle due diverse varianti Sporadica e Familiare;
- carcinomi anaplastici della tiroide (ACT).

Le differenti caratteristiche biologiche, cliniche, evolutive e prognostiche dei diversi istotipi giustificano differenze di comportamento rilevanti nella pianificazione e nell'attuazione del follow-up che troveranno quindi esplicita trattazione in questo Quaderno di Aggiornamento.

3.1. IL FOLLOW-UP NEI CARCINOMI BEN DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (DTC)

I Carcinomi ben differenziati (Papillare, Follicolare, tipo Hurthle) rappresentano gli istotipi di più frequente riscontro in oncologia tiroidea e comprendono circa il 90% dei tumori maligni tiroidei¹⁶.

Il loro comportamento biologico presenta generalmente caratteristiche di lento sviluppo, bassa morbilità e bassa mortalità, con percentuali di sopravvivenza molto elevate anche a lungo termine. Per contro, questi tumori sono caratterizzati dalla possibilità di presentare recidive o disseminare metastasi anche a distanza di decenni dalla loro diagnosi e terapia primaria e richiedono pertanto un follow-up particolarmente lungo (che in genere, sia pure con tempistiche molto dilatate e accertamenti limitati, si prolunga per tutta la vita)^{6,17-19}.

L'approccio terapeutico e, di conseguenza, il follow-up risentono considerevolmente dall'inquadramento dei singoli casi di tumore tiroideo ben differenziato in Classi di Rischio (Basso Rischio, Rischio Intermedio, Alto Rischio) sulla base di fattori prognostici ormai univocamente riconosciuti²⁰⁻³⁰.

Il Sistema TNM, che oggi è indiscutibilmente il sistema classificativo e prognostico più diffusamente utilizzato a livello internazionale, riconosce come fattori prognostici (oltre all'istotipo, suddiviso in papillare/follicolare, midollare, anaplastico), l'età del paziente, le dimensioni e la estensione di T, l'assenza/presenza e la localizzazione di adenopatie metastatiche loco-regionali (N), le localizzazioni metastatiche a distanza (M)³¹⁻³³.

Nel corso degli ultimi decenni sono stati proposti numerosi altri sistemi classificativi/prognostici (AGES, AMES, APES, DAMES, MACIS, EORTC, DAMES, ecc.) ciascuno dei quali caratterizzato da diversi "panel" di fattori prognostici comprendenti di volta in volta e con diversa associazione, oltre ai fattori già citati per il TNM, anche sesso del paziente, "Grading", ploidia, completezza di resezione chirurgica e altri ancora^{30,34-38}.

La diversità di comportamento biologico, di prognosi e di risultati terapeutici giustifica oggi una netta differenziazione nel comportamento di follow-up dei tumori tiroidei "a basso rischio" verso quelli "a rischio intermedio" o "ad alto rischio".

Poiché il protocollo di follow-up deve essere adattato al rischio di recidiva, si dovranno considerare due diversi protocolli di follow-up per i tumori tiroidei a rischio "basso" e "intermedio/alto".

Carcinomi tiroidei ben differenziati "a basso rischio". Attualmente sono considerati "a basso rischio" ("Low risk") e quindi suscettibili di follow-up meno aggressivo i carcinomi ben differenziati di diametro < a 2 cm (T1) o < a 4 cm (T2), senza segni di invasione vascolare o extracapsulare, esenti da localizzazioni metastatiche linfonodali (N0) e a distanza (M0), corrispondenti allo stadio I del TNM. La diversa definizione dimensionale (<2 cm o T1, <4 cm o T1-T2) è talora correlata alle due diverse classi di età dei pazienti: >45 anni nel primo caso, <45 anni nel secondo^{11,13}.

Le linee guida concordano sulla necessità che questi pazienti "a basso rischio" non siano stati mai sottoposti a esposizione radioattiva sul collo e non presentino familiarità per carcinomi tiroidei.

Un problema aggiuntivo nei tumori tiroidei ben differenziati "a basso rischio" è rappresentato dalla scelta terapeutica chirurgica, in quanto alla luce delle più recenti indicazioni di letteratura e delle linee guida internazionali e nazionali sono possibili due diversi approcci chirurgici:

- tiroidectomia parziale (lobistmectomia),
- tiroidectomia totale.

Nel primo caso (tiroidectomia parziale), suggerito dalla minore aggressività chirurgica e da risultati terapeutici sovrapponibili a fronte di una riduzione dei rischi di complicanza chirurgica, il follow-up potrà contare solo su tecniche di "imaging", con US in primo luogo, e solo in

modo relativo sul dosaggio della TG: infatti, in presenza di un residuo tiroideo pari a mezza tiroide, non sarà possibile utilizzare il valore della TG per il monitoraggio, ma solo una sua variazione quantitativa in ascesa nel tempo (“trend”) per identificare una ripresa della malattia neoplastica¹¹.

Nel caso di una tiroidectomia totale, invece, potrà essere invece attivato il percorso ordinario di follow-up oncologico, che è inizialmente sovrapponibile tra tumori “a basso rischio” e ad “alto rischio” e prevede^{1,3,4,5,11,21,39,40}:

- Entro tre mesi dall'intervento (ma non prima di almeno un mese) controllo di TG, TSH e Ab-TG.

Qualora siano presenti Ab-TG, è opportuno procedere ad esami di secondo livello con dosaggio della TG sotto stimolazione TSH e ecografia del collo: quest'ultimo esame strumentale trova comunque indicazione anche in caso di pazienti con TG normale in condizioni di TSH-soppressione.

- L'indicazione a una eventuale scintigrafia tiroidea a 1-3 mesi deve essere valutata da caso a caso.
- L'indicazione ad eventuale terapia radiometabolica a 1-3 mesi dall'intervento chirurgico di tiroidectomia totale, generalmente non necessaria nei pazienti “low risk”, deve essere valutata da caso a caso e giustificata sulla base dei risultati iniziali di follow-up (importanti residui tiroidei; sospetto di residui neoplastici; aumento/persistenza di TG oncologicamente significativa; sospetto di N+).
- Successivamente, a 6 e 12 mesi dal trattamento conclusivo (chirurgico o radiometabolico), nuovo controllo di TG, TSH e Ab-TG.

Il ricorso a ecografia del collo periodica nei pazienti “low risk” non è ancora univocamente riconosciuto nel follow-up, anche se l'esame diventa imperativo in caso di positività per Ab-TG⁵.

L'ATA¹⁵ suggerisce con raccomandazione di Forza A che i pazienti “a basso rischio” sottoposti ad ablazione di residui tiroidei con radioiodio, US non significativo e TG non dosabile durante terapia TSH soppressiva dopo un anno dal trattamento, debbano comunque essere sottoposti a dosaggio della TG in regime di stimolazione TSH per verificare l'assenza di malattia. Se tale esame risulta negativo, i pazienti potranno essere seguiti annualmente con dosaggio della TG sotto terapia ormonale (con TSH soppresso).

- Dopo il controllo a 12 mesi dal trattamento primario, in assenza di segni clinici, ematochimici o strumentali di malattia, è indicato solo un controllo annuale di TG, TSH e Ab-TG in considerazione del bassissimo rischio di recidiva (<1% a 10 anni)⁴.

- Nei T a basso rischio, in assenza di segni clinici, ematochimici e strumentali di malattia, si può riprendere inoltre L-tiroxina a dosi “sostitutive” dopo un anno (invece che “soppressive”), mantenendo il TSH a valori bassi del “range” di normalità (0.3-2 mU/L sec ATA, 0.5-1mU/L sec le linee guida Europee²¹).
- Tra i pazienti “a basso rischio” è stato altresì identificato un sottogruppo (“a bassissimo rischio”?) corrispondente ai microcarcinomi papillari (diametro di T <1cm) interamente confinati nella tiroide, che possono essere seguiti nel tempo solo con US (senza TG sotto stimolazione o TBS).

Carcinomi tiroidei ben differenziati “a rischio intermedio” o “a alto rischio”. L’approccio oncologico di follow-up ricalca inizialmente quello per i tumori “a basso rischio”, differenziandosi poi nel prosieguo in considerazione del maggiore rischio di persistenza/recidiva di malattia neoplastica. Il protocollo prevede quindi^{1,3,4,5,11}:

- Entro tre mesi dall’intervento (ma non prima di un mese) controllo di TG, TSH e Ab-TG.
Qualora siano presenti Ab-TG, è opportuno procedere ad esami di secondo livello con dosaggio della TG sotto stimolazione TSH, ecografia del collo (anche in caso di pazienti con TG normale in condizioni di soppressione) e/o eventuali esami di “imaging” di secondo livello.
- Deve essere prevista una radioiodioterapia ablativa con ¹³¹I a distanza di 1-3 mesi dalla terapia chirurgica, in condizioni di stimolazione TSH (fisiologica, se non è stata intrapresa una terapia soppressiva con L-tiroxina o se tale terapia è stata sospesa per periodo di tempo adeguato; artificiale sotto stimolazione con rhTSH).
- La terapia radiometabolica può essere preceduta da una scintigrafia TS con ⁹⁹Tc o ¹²³I (alcuni Autori danno infatti indicazione a TS pre-radioiodioterapia, come esame traccia per il successivo trattamento radiometabolico, mentre altri Autori propongono di procedere “tout court” a terapia radiometabolica standard senza dose traccia precedente).
- Una scintigrafia TBS post-trattamento con dose residuale di ¹³¹I (dopo parziale smaltimento della dose terapeutica) può essere eseguita per controllare l’esito della terapia stessa.
- Successivamente a 6 e 12 mesi dal trattamento conclusivo (chirurgico o radiometabolico), sono previsti nuovi controlli di TG, TSH e Ab-TG.
- Una scintigrafia TBS deve essere prevista dopo 12 mesi dal trattamento radiometabolico per verificare la sua efficacia terapeutica, la persistenza di foci di tessuto tiroideo neoplastico e per program-

mare secondo necessità una eventuale ripetizione della terapia con ^{131}I . Una anticipazione a 6 mesi della TBS di controllo non sembra offrire significativi vantaggi, a fronte di un maggiore rischio (ben descritto in letteratura) di insorgenza di linfomi.

- Il ricorso a ecografia del collo periodica è riconosciuto nel follow-up dei pazienti ad alto rischio, anche se l'esame diventa imperativo in caso di positività per Ab-TG⁵.

Inoltre le linee guida internazionali suggeriscono quanto segue.

- Nei pazienti responsivi allo iodio radioattivo, un esame TBS deve essere ripetuto ogni 12-24 mesi se la TG presenta valori significativi, se sono stati rilevati metastasi a distanza o invasione dei tessuti peritiroidei alla stadiazione iniziale, finché l'esame non si negativizza (sotto stimolazione TSH).
- Se la TG è elevata ($>2\text{-}5\text{ ng/mL}$) e la TBS è negativa, le linee guida suggeriscono il ricorso ad altre tecniche di "imaging" (US, TC, RM, PET-TC).
- Se i pazienti sottoposti ad ablazione dei tessuti residui con radioiodio presentano TG sotto stimolazione TSH $<2\text{ ng/mL}$ e US del collo negativo (con Ab-TG negativi) (ed eventuale TBS negativa, se eseguita), questi possono essere sottoposti a follow-up annuale con solo dosaggio di Tg non stimolata e con US periodici. In caso di sospetto si procederà a dosaggio di TG con stimolazione TSH il rischio di recidiva in questi pazienti è calcolato nel 3% in 10 anni.
- Infine, qualora si verifichi l'assenza di segni clinici, ematochimici o strumentali di malattia, dovrà essere previsto un controllo annuale di TG, TSH e Ab-TG.

3.2. IL FOLLOW-UP NEI CARCINOMI MIDOLLARI DELLA TIROIDE (MTC)

Il Carcinoma Midollare della Tiroide (MTC) è una neoplasia con caratteristiche embriogenetiche del tutto peculiari, in quanto è un tumore neuroendocrino derivato dalle cellule parafollicolari C di derivazione neuroectodermica: di fatto l'MTC può essere considerato, piuttosto che un tumore della tiroide, un tumore "nella" tiroide in considerazione di questa specificità di origine e delle sue particolari caratteristiche biologiche^{13,41-46}.

Nel CMT si riconoscono abitualmente due forme: il CMT sporadico e il CMT familiare; quest'ultimo è generalmente espressione a livello tiroideo di patologie multiendocrine, che richiedono particolari attenzioni nell'ambito del follow-up.

Il CMT è considerato neoplasia ad elevata aggressività biologica che richiede un trattamento chirurgico radicale "ab initio" (in quanto il successo

terapeutico è basato sul successo “one shot” del primo trattamento; in caso di persistenza o recidiva di neoplasia dopo terapia chirurgica primaria, le possibilità di guarigione definitiva sono spesso compromesse, in assenza di valide alternative terapeutiche di seconda linea).

Il follow-up dell'MTC si basa sul dosaggio sierico della **calcitonina** e **dell'Antigene Carcino-Embrionale (CEA)**, che rappresentano i due più importanti “markers” neoplastici prodotti dalle cellule tumorali di CMT^{2,13,28,39}.

La concentrazione di Calcitonina e CEA può essere determinata 2-3 mesi dopo l'intervento chirurgico di tiroidectomia (in genere associato a linfadenectomia dei linfonodi del VI livello cervicale per i motivi di radicalità oncologica “one shot” sopra ricordati).

I dati della letteratura evidenziano che l'80% dei pazienti con T palpabile e il 50% dei pazienti con T non palpabile presentano dopo intervento chirurgico presunto come radicale livelli di calcitonina e CEA significativi per tumore residuo⁵.

Gli **esami di “imaging”** impiegati nel follow-up del CMT trovano indicazione in caso di aumento della calcitoninemia o del livello sierico di CEA, allo scopo di identificare tempestivamente le sedi di persistenza, recidiva o metastatizzazione del CMT iniziale.

Il CMT non è generalmente iodo-captante e pertanto la scintigrafia con traccianti iodati non trova indicazione in questa patologia.

Gli esami di “imaging” che trovano indicazione nel CMT sono pertanto:

- ecografia del collo (US),
- TC con mezzo di contrasto,
- RM,
- PET-TC con ¹⁶FDG, che sembra oggi rappresentare l'esame più significativo in questo ambito,
- scintigrafia con ^{99m}Tc-sestamibi.

In caso di calcitonina non dosabile e di CEA nel “range” di normalità, il follow-up può limitarsi all'osservazione longitudinale nel tempo del paziente con:

- dosaggio annuale di calcitonina e CEA;
- eventuale US del collo;
- eventuali accertamenti ulteriori con tecniche di “imaging” di 2° livello se calcitonina e/o CEA presentano incrementi significativi;
- nelle forme eredo-familiari, debbono essere programmati altresì controlli annuali per feocromocitoma (nelle MEN2B e MEN2A) e iperparatiroidismo (nelle MEN 2A).

In caso di calcitoninemia elevata o di CEA aumentato, si dovrà invece procedere a US del collo con eventuali esami TC, RM o PET-TC per la ricerca di residui neoplastici o metastasi, che dovranno essere trattati secondo le indicazioni delle linee guida internazionali.

In particolare, una calcitoninemia > 150 pg/mL rappresenta indicazione specifica a TC con mezzo di contrasto o RM del collo, del torace e dell'addome o PET-TC con ¹⁶FDG, con particolare attenzione allo studio del fegato.

In caso di negatività di questi esami e a fronte di elevata calcitoninemia, dovranno essere programmati scintigrafia ossea e RM scheletrica.

Una calcitoninemia >1000 pg/mL e senza evidenza di persistenza/recidiva neoplastica al collo o al mediastino superiore depone per presenza di metastasi a distanza.

In caso di evidenza di malattia, si procederà con i provvedimenti terapeutici del caso, che potranno prevedere in ordine di preferenza: chirurgia, radioterapia esterna, chemioterapia con “targeted therapy” (Vandetanib, cabozantinib) o altre terapie palliative.

In caso di “imaging” negativo e in assenza di sintomi, si dovrà proseguire con il controllo di CEA e calcitonina ogni 6 mesi, eventualmente monitorando il tempo di raddoppio di calcitonina e CEA.

Gli esami di “Imaging” dovranno essere ripetuti a distanza di tempo.

Infine, una negativizzazione tardiva di una ipercalcitoninemia (o della positività immunoistochimica su campioni citologici FNAB o istologici da prelievi adeguati di cellule neoplastiche) depone per una dedifferenziazione della neoplasia midollare verso forme istologiche indifferenziate, generalmente ad altissima aggressività e prognosi rapidamente infausta.

3.3. IL FOLLOW-UP NEI CARCINOMI ANAPLASTICI DELLA TIROIDE

I carcinomi anaplastici (o indifferenziati) della tiroide sono tumori ad altissima aggressività biologica e rapida evoluzione infausta, caratterizzati pertanto da prognosi sfavorevole in un lasso di tempo generalmente prevedibile nell'ordine di poche settimane o pochi mesi^{8,13,28,47}.

Per questo motivo tutti i carcinomi anaplastici della tiroide vengono classificati sec. TNM in stadio IV.

In considerazione della rapida evolutività della patologia e della pressoché costante impossibilità di ottenere periodi di remissione significativi della neoplasia, non sembra corretto parlare di un vero e proprio “follow-up” di questi tumori, nei quali il trattamento palliativo di fatto rappresenta

un “continuum” dal momento della prima diagnosi e del primo tentativo di approccio terapeutico fino all’esito infausto della malattia neoplastica.

Conclusioni

Il follow-up dei tumori maligni tiroidei rappresenta a tutti gli effetti un momento irrinunciabile del corretto approccio terapeutico a questa patologia.

Infatti la prognosi frequentemente favorevole, la elevata percentuale di guarigione, la lunga sopravvivenza dei pazienti con remissione temporanea o anche con malattia persistente, la possibilità di riattivazione di malattia anche a distanza di molti anni dalla terapia primaria, le possibilità di intervento terapeutico risolutore anche in caso di ripresa di malattia giustificano ed anzi impongono un comportamento di particolare prudenza e attenzione in ambito di follow-up, nell’ovvio interesse dei pazienti.

Il follow-up di questi tumori deve essere accuratamente “tagliato” su misura per i singoli pazienti, sulla base della valutazione clinico-patologica del tumore e dei suoi fattori prognostici, in modo da garantire le migliori possibilità di monitoraggio longitudinale della malattia neoplastica con la minima interferenza sfavorevole sulla qualità di vita dei pazienti e, in tempi di risorse economiche limitate, di oculata ed ottimale allocazione delle risorse della sanità pubblica.

Bibliografia

1. British Thyroid Association, Royal College of Physician: Guidelines for the management of thyroid cancer. www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf – 2007.
2. Caraci P, Martinese M, Garino F, et al. Tumori differenziati della tiroide: gestione clinica, terapia e follow-up. In: Conticello S. Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide. Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO. Lecce, 23-26 maggio 2007. pagg. 375-406. Torgraf Ed., Lecce 2007.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Thyroid: recise American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
4. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, et al. Nodulos de Tireoide e Cancer Diferenciado de Tireoide: Consenso Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:867-93.
5. National Comprehensive Cancer Network NCCN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head & Neck Tumors. Version 2.2013. Thyroid Carcinoma. www.nccn.org
6. Schlumberger MJ, Leboulleux SM, Pacini F. Follow-up of patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, et al. *Practical Management of thyroid Cancer*. Pagg. 229-236; Springer-Verlag, London 2006.
7. Schlumberger M, Travagli JP, Fragu P, et al. Follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Experience at Institut Gustave-Roussy, Villejuif. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:345-50.
8. Conticello S. Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide. Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO. Lecce, 23-26 maggio 2007. Torgraf Ed., Lecce 2007.
9. AACE/AME: American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2006;12:63-102.
10. AACE/AME/ETA: American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocrine Practice* 2010;16:468-75.
11. AIOCC-AIRO-AIOM: Tumori della testa e collo: Algoritmi Diagnostico-Terapeutici AIOCC-AIRO-AIOM. Versione 2 (aprile) 2012. www.radioterapiaitalia.it
12. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-23.
13. Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, et al. *Practical management of thyroid cancer*. Springer Ed, London 2006.
14. Pelttari H, Laitinen K, Schalin-Jantti C, et al. 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* 2008;(Oxf)69,323-31.

15. Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3104-10.
16. Pagano L, Klain M, Pulcrano M, et al. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 2004;29:161-74.
17. De Groot LJ., Kaplan EL, Mc Cormick M, et al. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
18. deMeer SG, Dauwan M, de Keizer B, et al. 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* 2012 (Epub).
19. Huang BY, Lin JD, Chao TC, et al. Therapeutic outcomes of papillary thyroid cancer patients in different risk groups. *Oncology* 2011;80:123-9.
20. Antonaci A, Brierley J, Bacchi G, et al. 4. Thyroid carcinoma. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, et al. *UICC Prognostic factors in Cancer*. pagg. 28-36, Springer Ed. Berlin 1995.
21. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
22. 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;4:53-61.
23. Brennan MD, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, et al. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clinic Proc* 1991;66:11-22.
24. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
25. Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med* 2006;9:156-62.
26. Frasoldati A, Valcavi R, Caroggio A. IX. Neoplasie tiroidee. In: Chiesa F, Squadrelli Saraceno M. *Fattori prognostici in oncologia cervico-facciale*. pagg. 83-95; Pacini Ed., Pisa 1998.
27. Herranz Gonzalez-Botas J, Barro CV, Vidal JM. Risk Groups in differentiated thyroid carcinomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;62:14-9.
28. Miani P. Il carcinoma della tiroide. *Relazione Ufficiale LXXIX Congresso Naz. SIO, Sorrento 6-10 giugno 1992*. pagg. 265-275; Pacini Ed., Pisa 1992.
29. Simpson WJ, Mc Kinney SE, Carruthers JS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 1987;83:479-88.
30. Spriano G, Manciocco V, Pellini R. Fattori prognostici e risultati terapeutici nel carcinoma differenziato della tiroide. In: Conticello S. *Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide. Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO. Lecce, 23-26 maggio 2007*. pagg. 149-170; Torgraf Ed., Lecce 2007.
31. AJCC – American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. Springer, New York 2010.

32. U.I.C.C.: TNM – Classificazione dei tumori maligni (7^a Edizione). Raffaello Cortina Ed., Milano, Italy 2009.
33. Wada N, Masudo K, Nakayama H, et al. Recommendation for subclass evaluation of TNM stage IVA papillary thyroid carcinomas: T4aN1b patients are at risk for recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1511-7.
34. Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for the thyroid carcinoma. A study of the EORTC Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979;15:1033-41.
35. Schelfout JDM, Creutzberg CL, Hamming JF, et al. Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer: the prognostic significance of the age factor. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:331-7.
36. Stratmann M, Sekulla C, Dralle H, et al. Current TNM system of the UICC/AJCC: The prognostic significance for differentiated thyroid carcinoma. *Chirurg* 2012 (Epub).
37. Van De Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, et al. Report of the Consensus Development Conference on the Management of Differentiated Thyroid Cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:287-92.
38. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, et al. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:4283-8.
39. Davidson BJ, Burman KD. Cancer of the thyroid and Parathyroid. In: Harrison LB, Sessions R, Hong WK. *Head and Neck Cancer: A multidisciplinary approach*. pagg. 690-731. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London 2009.
40. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices and prospects. *Eur J Endocrinol* 2008;159:493-505.
41. Caraci P, Garino F, Bianco E, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. In: Conticello S. *Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide. Relazione Ufficiale XCIV Congresso Naz. SIO, Lecce 23-26 maggio 2007*. pagg. 407-428; Torgraf Ed., Lecce 2007.
42. Cenacchi V, Saggese D, Modugno GC. Il problema del carcinoma midollare della tiroide. In: Miani P. *Il carcinoma della tiroide. Relazione Ufficiale LXXIX Congresso Naz. SIO, Sorrento 6-10 giugno 1992*. pagg. 199-224. Pacini Ed., Pisa 1992.
43. Giammanco M. Medullary thyroid carcinoma. Natural history and surgical treatment. *Minerva Endocrinol* 2000;25:75-9.
44. Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1:359-67.
45. Piemonte M, Pizzolitto S. Tumori derivati dal sistema neuroendocrino diffuso (carcinoma a piccole cellule, carcinoma midollare della tiroide, adenomi e carcinomi delle paratiroidi). In: Sperati G, Scasso F. *I tumori neuroectodermici primitivi in ORL. Relazione Ufficiale XIII Giornate Italiane di Otoneurologia, Forte dei Marmi 27/9/1996*. pagg. 93-156; Formenti Ed., Milano 1996.
46. Wells SA Jr, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg*. 2000;24:952-6.
47. Mc Iver B, Hay ID, Giuffrida DF. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130:1028-34.

FOLLOW-UP DEI TUMORI CUTANEI MALIGNI NON MELANOCITICI (NMSC) DEL DISTRETTO TESTA E COLLO

M. Barbara, F. Cariti, A. Maselli Del Giudice, G. Tassone

Introduzione

I tumori maligni della cute sono un gruppo eterogeneo di tumori corrispondenti a circa il 10-15% di tutti i tumori. Circa il 95% di questi tumori è rappresentato da tumori che originano dai cheratinociti dell'epitelio (epiteliomi), il 4-5% dai tumori che originano dai melanociti (melanomi) mentre una piccola percentuale, circa l'1%, è costituito dai tumori cutanei più rari. Tra gli epiteliomi l'istotipo di più frequente riscontro è il carcinoma basocellulare, nel 75% circa dei casi, mentre il carcinoma squamocellulare ne rappresenta circa il 15%, con un'età media di insorgenza tra i 60 e 70 aa, con lieve prevalenza nel sesso maschile (U:D 2-3/1)^{1,2} e nella razza bianca (maggior presenza della melanina che filtra i raggi UV e maggior spessore dello strato corneo presente nella razza nera).

L'incidenza di tumori cutanei maligni non melanocitici (NMSC) è in costante aumento ed attualmente si contano circa 2-3 milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno nel mondo⁴. La maggior parte dei paesi non dispongono di registri tumori per NMSC e di conseguenza è possibile che le cifre riportate siano sottostimate. I tassi di incidenza aumentano in vicinanza dell'equatore, con i più alti tassi riportati nei territori settentrionali dell'Australia⁵.

Vista la loro incidenza, soprattutto in alcuni soggetti a rischio, risulta di fondamentale importanza conoscerne le caratteristiche generali in modo tale da poter effettuare un corretto approccio diagnostico-terapeutico ed un conseguente follow-up mirato e pesato per gravità della malattia.

Classificazione

In base al tessuto di origine gli NMSC vengono distinti in forme non-epiteliali e forme epiteliali (Tab. 1 e 2, da R.U. AOOI 2009).

Fra tutti i tumori cutanei, il carcinoma basocellulare è la neoplasia a più alta incidenza. Anche in Italia si riscontrano incidenze variabili intorno all'80% per i carcinomi basocellulari (BCC), seguiti dai carcinomi squamocellulari o spinocellulari (SCC) (20% circa). I tumori maligni rari della cute presentano un numero relativamente elevato di istotipi, la cui incidenza è comunque inferiore a 2 su 100.000 casi di tumori della pelle.

Classificazione dei tumori cutanei non-epiteliali (non-melanomatosi)						
SECONDO IL TESSUTO DI ORIGINE						
	<u>TESSUTO CONNETTIVO-FIBROSO</u>	<u>TESSUTO VASCOLARE</u>	<u>TESSUTO ADIPOSO</u>	<u>TESSUTO MUSCOLARE</u>	<u>TESSUTO NERVOSO E CRESTA NEURALE</u>	<u>TESSUTO IMMUNO-COMPETENTE</u>
BENIGNO	Dermatofibroma Tumore desmoide Mixoma cutaneo	Angiomi Linfangiomi Tumore glomico Emangiopericitoma	Lipoma	Leiomioma	Neurofibromatosi Neurilemmoma Neuroma	Iperplasia linfoide o linfocitoma
MALIGNO	Dermatofibrosarcoma protuberans Fibroxantoma atipico Mixosarcoma	Sarcoma di Kaposi Emangioendotelioma maligno	Liposarcoma	Leiomiomasarcoma	Tumore di Merkel (Tumore neuroendocrino)	Linfoma T (Micosi fungoide e linfoma T cutaneo) Linfoma B

Tab. 1: Sono riportati i tumori non-epiteliali tenendo conto della loro istogenesi. Della controparte maligna dei singoli istotipi, sono stati evidenziati in grigio quelli di maggior interesse per la sede testa-collo.

Classificazione dei tumori cutanei epiteliali (non-melanomatosi)					
SECONDO LE STRUTTURE ISTOLOGICHE CHE SIMILANO					
SECONDO IL GRADO DI MATURITÀ BIOLOGICA	<u>EPIDERMIDE</u>	<u>FOLLICOLI PILARI</u>	<u>GHIANDOLE SEBACEE</u>	<u>GHIANDOLE APOCRINE</u>	<u>GHIANDOLE ECCRINE</u>
IPERPLASIA O AMARTOMI	Verruca o nevo papillomatoso	Nevo pilare	Nevo sebaceo	Nevo apocrino	Nevo eccrino
ADENOMI (TUMORI ORGANOIDI)	Verruca seborroica (o cheratosi seborroica)	Tricofolliculoma Tricoadenoma	Adenoma sebaceo	Idroadenoma e idrocistoma apocrino	Idrocistoma Siringoma Siringocistoadenoma eccrino
EPITELIOMI (TUMORI SUB-ORGANOIDI)		Tricoepitelioma Pilomatrixoma Trichilemmoma	Epitelioma sebaceo	Cilindroma	Idroadenoma a cell. chiare Poroma Spiradenoma eccrino Tumore misto
BASALIOMI (CELLULE BASALI PLURIPOTENTI) E PRECANCEROSI	Cheratosi attinica	Epitelioma basocellulare (variante cheratotica)	Epitelioma basocellulare (variante cistica)	Epitelioma basocellulare (variante adenoide)	Epitelioma basocellulare (con differenziazione eccrina)
MALIGNI	Carcinoma squamoso	Carcinoma basocellulare	Adenocarcinoma sebaceo	Adenocarcinoma apocrino	Adenocarcinoma eccrino

Tab. 2: Sono riportati i tumori epiteliali tenendo conto della loro istogenesi e del livello di differenziazione espresso nella loro struttura istologica. La controparte maligna dei singoli istotipi, oggetto di relazione, è stata evidenziata in grigio.

Il **BCC** si verifica principalmente negli individui di pelle chiara, con una prevalenza nel sesso maschile. Le regioni del capo più frequentemente interessate sono: la regione periorbitaria, il solco nasolabiale, la regione zigomatica, la pinna nasale, la regione retro auricolare, lo scalpo e la fronte. Sebbene considerati a malignità locale per la capacità di infiltrare e distruggere i tessuti circostanti, con importanti deturpazioni facciali, metastatizzano raramente (in meno dello 0.1% dei casi)^{6,7}. In realtà, studi istopatologici, hanno dimostrato che i carcinomi basocellulari con tendenza alla metastatizzazione linfonodale presentano sempre delle aree di metaplasia squamosa, tanto da venir definiti carcinomi basosquamosi, da doversi considerare come una forma intermedia tra i carcinomi basocellulari e gli squamocellulari⁸.

La maggior parte dei basaliomi insorgono in forma sporadica, ma esistono diversi disordini ereditari in cui i pazienti affetti sviluppano carcinomi basocellulari, definiti ereditari, in età più precoce e con un tasso più elevato rispetto alla popolazione generale. Tali disordini includono la sindrome di Gorlin, la sindrome di Rombo, la sindrome di Bazex-Dupre-Christol, oltre a due sindromi fotosensibili quali lo Xeroderma Pigmentosum e l'albinismo.

Il **SCC** si verifica con una frequenza di 1 nuovo caso su 1.500 persone all'anno, è invasivo come il carcinoma basocellulare, ma con il rischio aggiuntivo di essere potenzialmente metastatico. Infatti gli SCC hanno un tasso significativo di metastasi (0,3-3,7%), la maggioranza delle quali si verificano all'interno di un sottogruppo di SCC ad alto rischio, caratterizzato da un tempo di diffusione regionale molto breve, di solito entro 2 anni dal trattamento della lesione primitiva⁹. La presenza di metastasi linfonodali riduce la sopravvivenza a 5 anni al 40%^{10,11}.

Uno studio pubblicato su *Laryngoscope* del 2005 mostra che le metastasi si localizzano per il 35% a carico dei linfonodi parotidei, per il 30% a carico dei soli linfonodi della catena laterocervicale e per un 35% con il coinvolgimento sia dei linfonodi parotidei che dei linfonodi delle catene laterocervicali. I linfonodi della regione parotidea sono in totale coinvolti per una percentuale del 70%.

L'incidenza di metastasi linfonodali è notevolmente più elevata nei pazienti immunodepressi, pazienti sottoposti precedentemente a radioterapia, negli SCC presenti in aree cutanee sede di flogosi cronica, nelle lesioni primitive situate alla testa e al collo, in particolare sulle labbra (specie nel sito di giunzione cutaneo-mucosa) e sulle orecchie^{12,13}.

Rispetto ai basaliomi, gli SCC si sviluppano da cheratosi attiniche nel 60% dei casi. Dal momento che la maggior parte delle cheratosi attiniche e gli SCC si sviluppano prevalentemente nelle parti corporee (viso, testa, collo, dorso delle mani ed avambraccio) che ricevono una esposizione

diretta alla luce solare, i raggi ultravioletti UVB sono da considerarsi il fattore eziologico più importante.

I **carcinomi annessiali** sono tumori molto rari, altamente maligni e di difficile inquadramento diagnostico. La loro frequenza è stimata essere intorno allo 0,005% di tutte le lesioni cutanee. Il trattamento di tali neoplasie non è standardizzato e pertanto anche il timing del follow-up risulta lacunoso¹⁴.

Tra i tumori cutanei non-melanocitici del distretto cervico-facciale, un cenno a parte va fatto al **Carcinoma a cellule di Merkel** (MCC). Noto anche come carcinoma trabecolare della cute, è un raro carcinoma neuroendocrino, che origina da una cellula epiteliale totipotente, situata nello strato basale dell'epidermide, identificata da Fredrick Merkel nel 1875 (Halata, 2003), in grado di differenziarsi sia in senso neuroendocrino che cheratinocitico, presenta il più alto tasso di mortalità (sopravvivenza a 5 anni: 23-80%)¹⁵, con un tasso di recidiva locale riportato sino al 77%¹⁶. La sua incidenza sta rapidamente aumentando negli ultimi anni, stimata con circa 1.500 nuovi casi annui negli Stati Uniti. Il picco di insorgenza è tra la sesta e settima decade di vita, con lieve prevalenza nel sesso maschile, mentre solo un 5% di casi è stato riscontrato prima dei 50 anni. Sebbene possa presentarsi su tutto il corpo, circa il 50% dei casi coinvolgono testa e collo con predilezione per guance, naso, bocca, palpebre e regioni perioculari; circa il 40% dei casi interessa le estremità e il rimanente 10% interessa tronco e genitali. Il MCC risulta essere molto aggressivo, dando spesso metastasi a livello dei linfonodi regionali ed a distanza (fegato, osso, polmoni e cervello). Tra i fattori di rischio che favoriscono l'insorgenza della neoplasia sono stati indicati il danno indotto da raggi ultravioletti, l'esposizione all'arsenico, la presenza comorbidità neoplastiche (SCC della cute, il linfoma di Hodgking, la leucemia linfatica cronica) e stati di immunosoppressione.

Clinicamente la neoplasia si presenta come un nodulo solitario, di colore rosso-violaceo, rilevato o a placca, talora peduncolato, raramente ulcerato, a superficie lucida talvolta associata a teleangectasie, con tendenza alla rapida infiltrazione dei tessuti sottostanti¹⁵.

Attualmente il corretto approccio terapeutico del tumore a cellule di Merkel consiste nella radicale, aggressiva e precoce asportazione della neoplasia al suo stadio iniziale, allo scopo di ridurre la percentuale di recidive locali, loco regionali ed a distanza e di migliorare la prognosi, comunque spesso infausta.

Tra i tumori maligni della cute un evento raro, ma possibile, è il **carcinoma cutaneo metastatico**, (0,2-9% dei pazienti affetti da tumore maligno)¹⁸. I tumori maligni che maggiormente metastatizzano alla cute, oltre al melanoma, sono quelli che originano da polmone, mammella, stomaco, trachea, rene, colon, parotide, utero ed ovaio. La metastasi

cutanea rappresenta, in ogni caso, un segno fortemente infausto perché si manifesta, in genere, nello stadio terminale di una neoplasia; circa il 20% dei pazienti decede dopo un mese, il 45% dopo sei mesi, il 61% dopo un anno. La modalità di diffusione alla cute può essere ematogena o più spesso linfatica. Nella maggior parte dei casi le metastasi cutanee si presentano come noduli duro-elastici non dolenti, singoli o multipli, talvolta confluenti, dal colore carnosso oppure rosso-violaceo, con iperemia perilesionale per reazione infiammatoria circostante. Noduli di tipo angiomatico orientano per un carcinoma epatico o renale.

Fattori di rischio

Il corretto inquadramento dei fattori di rischio ha un ruolo fondamentale ai fini della prevenzione e programmazione del follow-up.

La eziologia dei tumori cutanei non melanocitici riconosce sia cause ambientali che genetiche. **Il fattore ambientale** più noto è l'esposizione ai raggi ultravioletti (UV) presenti nella luce solare naturale. La maggior parte degli epitelomi, infatti, predilige regioni del corpo foto-esposte (terzo superiore del volto, labbro inferiore, dorso delle mani). I raggi ultravioletti danno origine a diverse displasie cutanee, che includono cheratoacantomi (KA), SCC *in situ*, cheratosi solare (SK). È comunemente accettato che sia i SCC *in situ* che le SK possono progredire verso SCC, a differenza dei KA che raramente progrediscono in carcinoma. L'insufficiente riparo delle mutazioni indotte dai raggi UV seguito da errori di replicazione, rappresentano gli eventi iniziali della carcinogenesi.

Per quanto riguarda **i fattori genetici**, tutti i tumori possono essere considerati come malattie genetiche delle cellule somatiche, caratterizzate dall'acquisizione di mutazioni multiple (ereditarie o acquisite), con conseguente attivazione di oncogeni ed inattivazione di oncosoppressori da cui ne deriva un'alterata capacità delle cellule di proliferare, invadere e sopravvivere.

Esistono quindi una serie di dermatosi caratterizzate da lesioni diffuse di vario tipo che nel corso degli anni sviluppano un rischio aumentato per tumori cutanei, generalmente di origine epiteliale. Tali precancerosi cutanee possono quindi essere classificate in acquisite e genetiche, di cui le prime comprendono la cheratosi attinica o solare, la cheratosi arsenicale e da catrame, le radiodermi, le cicatrici da ustioni, le cheiliti croniche, le ulcere croniche e varicose, il lichen sclero-atrofico, il lupus vulgaris, il lupus eritematoso cutaneo, mentre nelle seconde rientrano l'albinismo, lo xeroderma pigmentoso, l'epidermodisplasia verruciforme di Levanowsky-Lutz, la sindrome del nevo basocellulare o sindrome di Gorlin).

Le cheratosi attiniche sono lesioni potenzialmente maligne che insorgono su aree di cute esposte al sole. Tali lesioni devono essere quindi sempre considerate nel follow-up e di conseguenza anche rimosse, poiché circa il 20-25% dei soggetti con cheratosi attinica sviluppa uno o più carcinomi squamosi¹⁹. Clinicamente le SK si presentano come una o multiple piccole papule eritemato-squamose o placche più o meno rilevate di squame cornee aderenti alla superficie, talora così abbondanti da configurare il cosiddetto “corno cutaneo”²⁰.

Una piccolissima parte di questi tumori (<1%) è imputabile ad altri fattori causali come gli idrocarburi aromatici e il dimetil benzantracene (inquinanti atmosferici), la mostarda azotata e la nitrosurea (farmaci antineoplastici), gli psoraleni, l'arsenico, le radiazioni ionizzanti, la soppressione immunitaria, il tabacco, l'HPV^{9,21,22}.

I papillomavirus umani (HPV)^{23,24} sono dei piccoli virus a DNA che infettano i cheratinociti e inducono molteplici disordini proliferativi a livello mucosale e cutaneo, inattivando i geni soppressori tumorali *TP53* e del retinoblastoma *RB*. Inoltre, numerosi esperimenti condotti su modelli murini hanno confermato che le oncoproteine virali E7 e E6 dell'HPV rivestono un ruolo importante nello sviluppo di epitelomi spinocellulari.

Altro fattore di rischio per l'insorgenza di tali neoplasie è l'immunodepressione. Collet D. in uno studio del 2010 ha evidenziato un aumento del rischio di insorgenza di NMSC a 10 anni di circa 13 volte superiore nei soggetti trapiantati in trattamento immunosoppressivo rispetto alla popolazione generale²⁵. I pazienti immunocompromessi da malattie (linfo/mieloproliferative, HIV) o da terapia immunosoppressiva a lungo termine (trapianti), hanno una maggiore incidenza di SCC cutaneo, con tendenza di queste lesioni ad un comportamento più aggressivo (maggiore tendenza alla recidiva locale ed a dare metastasi)¹⁰.

In letteratura, inoltre, numerosi studi descrivono una serie di fattori relativi alla neoplasia che orientano la valutazione prognostica e permettono di suddividere, a loro volta, i pazienti in soggetti ad alto rischio ed a basso rischio.

I fattori presi in considerazione sono:

- sede della lesione,
- dimensione della lesione (> o < 2 cm),
- spessore della lesione (livelli di Clark),
- grading istologico (sec. Broders),
- invasione perineurale.

In base a tali fattori sono da considerarsi “ad alto rischio” i pazienti in cui la lesione risulta localizzata a livello dell'orecchio o del vermiglio labiale, con dimensioni massime >2 cm, spessore >4 mm, grading istologico

elevato (G3-G4), infiltrazione perineurale in particolare in prossimità dei margini di resezione^{12,26,27}.

Di conseguenza i pazienti immunocompromessi e/o con caratteristiche sfavorevoli della lesione primaria, hanno un significativo aumento del rischio di recidiva locale e/o di metastasi occulte e di conseguenza richiedono particolare attenzione in corso di follow-up.

Trattamento

L'analisi dei suddetti fattori prognostici, permette al clinico di assegnare alle lesioni due principali classi di rischio ("basso" o "alto rischio" di recidiva), cui conseguono diversificate opzioni di trattamento:

- chirurgia escissionale e/o radioterapia per le lesioni ad alto rischio,
- trattamenti di "chirurgia minore" (es. curettage, chirurgia laser, etc...) o alternativi alla chirurgia (crioterapia, terapia fotodinamica, immunoterapia etc.) ugualmente efficaci per molte lesioni a basso rischio.

La chirurgia rappresenta ancora oggi il trattamento di prima scelta, basandosi essenzialmente su due tecniche che permettono il controllo patologico dei margini:

- **tecnica standard**, secondo sezioni verticali lungo gli assi principali di T,
- **tecnica micrografica secondo Mhos** (MMS = Mhos micrographic surgery), che utilizza sezioni istologiche seriate orizzontali lungo tutto il fronte tumorale.

L'escissione standard con margini predeterminati di pelle normale ha dimostrato di fornire tassi di guarigione a 5 anni di oltre il 98% per la BCC e il 92% per SCC²², le linee guida suggeriscono un margine di escissione di 4-5 mm del BCC o del SCC con meno di 2 cm di diametro^{20,26}. Per SCC ad alto rischio, il National Comprehensive Cancer Network suggerisce, in assenza di MMS o di un servizio di patologia in grado di fornire esame del 100% del margine escisso, l'exeresi della neoplasia con 1 centimetro di tessuto sano²⁹.

La chirurgia micrografica di Mohs prevede, in corso di trattamento, un'analisi del 100% del margine periferico e profondo per consentire la conferma con certezza della presenza o assenza di qualsiasi residuo tumorale. Numerosi studi hanno riportato tassi di guarigione a 5 anni del 99% per le BCC precedentemente non trattati e 97% per SCC^{30,31}.

I pazienti con lesioni recidivanti, o con lesioni localizzate in aree a rischio, o che presentino più di uno dei precedentemente citati fattori di rischio

(infiltrazione >4 mm, diametro >2 cm, invasione perineurale) sono da considerarsi ad alto rischio di metastatizzazione occulta e, pertanto, secondo le linee guida attuali, dovranno essere sottoposti ad uno svuotamento laterocervicale selettivo (livelli I-III se T a localizzazione antero-laterale, livelli II-V se T a localizzazione posteriore) associato ad una parotidectomia sovraneurale.

Un **trattamento radiante** complementare post-operatorio trova indicazione dopo una chirurgia non radicale o con margini “close” quando non sia possibile un ampliamento della resezione a causa di risultati funzionali ed estetici non soddisfacenti, nelle recidive, in situazioni che, per istologia, dimensioni e/o sede della lesione, risultino a maggior rischio di recidiva locale o linfonodale o, infine, vi sia il rifiuto del paziente a sottoporsi al trattamento chirurgico³².

La radioterapia ha dimostrato di aumentare il rischio di successivi BCC e SCC e quindi va effettuata con precauzione nei pazienti più giovani, mentre è controindicato in pazienti con genodermatosi suscettibili di sviluppare carcinomi cutanei³³. Gli esiti della RT possono essere l'atrofia cutanea e la necrosi. In una meta-analisi di Rowe *et al.*, la radioterapia ha dimostrato un tasso di guarigione globale a 5 anni del 91,3% per le BCC e del 90% per SCC^{12,34}.

Nella malattia metastatica l'unica opzione terapeutica è la **chemioterapia** (response rate in prima linea $\geq 70\%$) e può trovare anche un impiego importante come terapia primaria per quelle lesioni che per T (dimensioni primitivo) o N (interessamento linfonodi regionali) non sono trattabili con intento radicale con la chirurgia o in alternativa dalla radioterapia.

Follow-up degli NMSC

Nel follow-up degli NMSC fondamentale è conoscere la storia clinica del paziente, i relativi fattori di rischio e l'esame obiettivo. La diagnostica per immagini in queste neoplasie risulta utile non tanto ai fini dello studio diretto della neoplasia, di cui l'istologia è il gold standard, quanto per lo studio dell'estensione locale, loco regionale o a distanza e per una corretta stadiazione della neoplasia. Questo consente un miglior inquadramento dei pazienti ad alto rischio ed una ottimale programmazione del follow-up.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

L'**ecografia** è una metodica affidabile e non invasiva per lo studio della cute, del tessuto sottocutaneo e delle stazioni linfonodali superficiali. La non invasività e la ripetibilità dell'indagine impongono l'ecografia quale

step fondamentale nello staging e nel follow-up delle neoplasie del distretto testa-collo, incluse quelle cutanee.

I tumori della cute hanno per lo più l'aspetto di aree ipoecogene nel contesto dell'iperecogenicità del derma. La forma irregolare ed i margini sfumati, la presenza di segnali vascolari intralesionali o di multipli apporti vascolari periferici visibili con color e power doppler costituiscono un criterio di malignità, mentre la presenza di calcificazioni, visibili quali spot iperecogeni ed ecoassorbenti, l'assenza di segnali o il rilievo di un polo vascolare perilesionale orientano verso una diagnosi di benignità, anche se tuttavia tumori maligni necrotici possono apparire avascolari.

Nello studio delle catene linfonodali, i linfonodi normali di regola non sono identificabili perché la loro ecogenicità è analoga a quella del tessuto adiposo che li circonda. L'ecotomografia permette di identificare i linfonodi aumentati di volume, ma spesso definisce anche le caratteristiche morfologiche e strutturali che consentono di orientare la diagnosi differenziale, distinguendo fra linfonodi reattivi, flogistici e neoplastici. I linfonodi reattivi iperplastici hanno morfologia oblunga, e di regola è ben visibile l'ilo, quale struttura iperecogena eccentrica con piccole strutture vascolari, attorno alla quale si distribuisce regolarmente la corticale ipoecogena. Il rapporto fra diametro longitudinale e trasverso è un fondamentale criterio di benignità e costituisce l'indice di Vassallo, che nei linfonodi reattivi deve essere uguale o superiore a 2 cm. Nei linfonodi metastatici si possono osservare varie modificazioni patologiche, quali l'ispessimento eccentrico ed irregolare della corticale, la distorsione dell'ilo che può apparire compresso o addirittura assente ed infine la presenza di aree ipo-anecogene di tipo necrotico. La vascolarizzazione può essere ridotta specie quando prevale la componente colliquativa, i vasi sono disposti perifericamente ed hanno calibro e decorso irregolari.

La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) sono metodiche di immagine più complesse dell'ecografia, meno accurate nello studio dei piccoli tumori cutanei primitivi, ma fondamentali nel percorso di stadiazione oncologica (estensione locale della neoplasia, infiltrazione di strutture viciniori, metastatizzazione linfonodale o ad organi distanti). Tuttavia in fase di stadiazione sono possibili sia i falsi negativi, a causa di metastatizzazione in linfoghiandole non significativamente ingrandite, sia i falsi positivi, in caso di linfonodi reattivi o infiammatori.

La **TC** è l'esame di prima scelta e con la maggiore accuratezza per lo studio delle strutture scheletriche, pertanto è la metodica che meglio consente di rilevare erosioni ossee dovute all'estensione nei piani profondi da parte del tumore.

Di contro la **RM** permette una migliore visualizzazione dei tessuti molli, ove ha una maggiore risoluzione di contrasto, e pertanto è più accu-

rata nel diagnosticare l'infiltrazione profonda dei tessuti sottocutanei e muscolari ed il coinvolgimento di strutture sensoriali e nervose, come il contenuto dell'orbita e del cranio.

La RM, comunque, è la modalità di imaging di scelta nella diagnosi e nella valutazione della diffusione perineurale.

Negli ultimi anni un'altra indagine che si sta imponendo nella stadiazione e soprattutto nel follow-up degli NMSC è la **Tomografia ad emissione di positroni** (PET), indagine basata sulla captazione di un radiofarmaco (generalmente il 18-FDG) da parte di cellule ad elevato metabolismo, utile soprattutto nello studio di metastasi e/o sospette recidive linfonodali, nonché nello studio di metastasi a distanza.

Non esiste in realtà una combinazione precisa di indagini per tali patologie, ma in corso di follow-up l'orientamento sarà condizionato dal quadro clinico al momento del controllo.

FOLLOW-UP

Attualmente gli studi sugli NMSC basati sull'evidenza, di alta qualità e ben programmati con 5 anni di follow-up sono pochi.

Nel follow-up dei pazienti affetti da NMSC le modalità di accesso del paziente a livello ambulatoriale possono essere:

- controllo programmato (assenza di segni e/o sintomi),
- controllo programmato (presenza di segni o sintomi),
- accesso per presenza di segni e/o sintomi.

Importante è distinguere sempre i soggetti ad alto e basso rischio di insorgenza, ricorrenza e diffusione della malattia, in modo tale da modulare il follow-up in maniera mirata.

L'anamnesi positiva per familiarità di NMSC può riflettere tanto comuni abitudini di vita ed esposizioni ambientali quanto l'esistenza di un fattore genetico. I soggetti più vulnerabili sono i bambini e le persone con la pelle chiara, i capelli rossi e gli occhi azzurri.

Nel follow-up dei NMSC bisogna non tralasciare mai le lesioni sospette, con una raccolta anamnestica ed un esame obiettivo molto precisi, tenendo conto che in questi pazienti si possono comunque manifestare lesioni precancerose o carcinomi anche in altre sedi cutanee fotoesposte. Per i BCC basta l'esame fisico, mentre per gli SCC si deve associare sempre un controllo delle stazioni linfonodali cervicali e parotidiche. In caso di lesioni sospette risulta necessario l'approccio chirurgico per definirne le caratteristiche istologiche.

In tale contesto, risulta essenziale una stretta collaborazione con il patologo, che dovrà fornire tutte le informazioni possibili (diagnosi istologica, dimensioni, spessore, grading della neoplasia, distanza del fronte tumorale

dal margine di exeresi e la presenza/assenza di infiltrazione perineurale) fondamentali per il decision-making. Vari studi suggeriscono che la profondità di invasione tissutale e lo spessore della neoplasia possono rappresentare degli importanti fattori predittivi di metastatizzazione occulta.

I pazienti con BCC hanno un rischio di sviluppare un ulteriore BCC pari a 10 volte rispetto alla popolazione generale³⁵. Nonostante questo aumento del rischio, non è necessario uno stretto follow-up a lungo termine per BCC una volta trattato il tumore primario. Il 95% di recidive per SCC si verifica entro 5 anni, con il 70-80% di queste recidive entro i primi 2 anni. Il NCCN consiglia controlli trimestrali o semestrali per i primi 2 anni³⁴ e successivamente semestrali od annuali per ulteriori 3 anni^{37,38}, istruendo il paziente ad autoesaminare regolarmente la cute e ad eseguire un'adeguata protezione dalle radiazioni solari, anche se in questo c'è una scarsa compliance specie nei soggetti ultra sessantacinquenni come riportato da uno studio di Rhee (et al.)⁴⁶.

Per il follow-up delle **recidive post-chirurgiche** Chua et al. nel 2003, hanno verificato che circa il 20-25% dei pazienti affetti da NMSC svilupperanno, indipendentemente dal tipo trattamento eseguito, una recidiva loco-regionale o a distanza³⁹. In tale ambito, uno studio condotto da Veness e coll. ha evidenziato in 20 su 74 pazienti australiani affetti da carcinoma cutaneo metastatico ai linfonodi cervicali (non intraparotidei), un minor tasso di recidiva (15 vs 77%) ed una miglior disease free survival a 5 anni (75 vs 18%) nei pazienti sottoposto a chirurgia più radioterapia adiuvante rispetto a quelli sottoposti alla sola procedura chirurgica sui linfonodi laterocervicali⁴⁰. Anche nell'esperienza di Jol e coll. la radioterapia adiuvante migliora significativamente il controllo locoregionale a 5 anni della patologia rispetto alla sola chirurgia (83 vs 56%)⁴¹.

Il rischio di recidiva dopo linfadenectomia è stato dimostrato essere collegato a **due importanti fattori istopatologici**:

- numero di linfonodi metastatici e
- la presenza di diffusione extracapsulare.

Chu e Osguthorpe hanno stimato un tempo medio di insorgenza di metastasi laterocervicali dopo il trattamento del T di circa 9-12 mesi nel 80% dei pazienti affetti da carcinoma cutaneo metastatico⁴², anche se sono presenti in letteratura segnalazioni di recidive linfonodali tardive dopo i tre anni dall'intervento iniziale^{43,44}.

La presenza di **invasione perineurale** espone ad un elevato rischio di recidiva locale (fino al 50%) e di diffusione a distanza (30-35%)⁴⁵.

Quando il tumore primitivo è situato sul viso o sul suo perimetro può coinvolgere il trigemino o il nervo facciale. L'invasione perineurale può essere incidentale o sintomatica, con significato clinico e prognosi diversa.

L'invasione perineurale **asintomatica** è essenzialmente un dato che emerge dall'esame istopatologico. Nessun ulteriore intervento locale è indicato se la lesione è stata completamente escissa e può eventualmente essere raccomandato un trattamento con RT adiuvante.

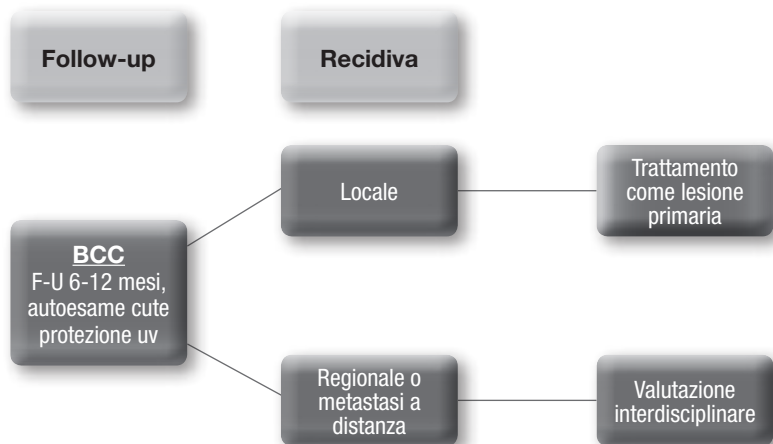
In alcuni casi l'invasione perineurale è **sintomatica** e si presenta come un nodulo palpabile lungo il decorso di un nervo con nevralgia, parestesie, progressiva anestesia (V), o paresi dei muscoli del volto (VII). La presenza di invasione perineurale, sembra conferire una prognosi peggiore e quindi l'adozione di un trattamento più aggressivo^{11,12,46} e di conseguenza un follow-up più ravvicinato.

Secondo le linee guida internazionali più recenti (NCCN 2012) il follow-up prevede:

- Per i **BCC** generalmente un follow-up 6-12 mesi per tutta la vita associato ad una educazione del paziente ad un autoesame della cute periodicamente con applicazione di creme solari protettive nei periodi di esposizione.

In caso di lesione sospetta bisogna valutare le caratteristiche cliniche della lesione (alto o basso rischio clinico) con conseguente trattamento. Si va quindi a distinguere l'alto o basso rischio istologico (margini di resezione, profondità in mm, infiltrazione perineurale, ecc). In base al risultato istologico si programma il relativo follow-up (Tab. 3).

- Per gli **SCC** il follow-up deve essere più attento, con una programmazione trimestrale/semestrale nei primi 2 aa, poi semestrale/annuale per i successivi 3 aa, poi annuali per tutta la vita associato ad una educazione del paziente ad un autoesame della cute perio-



Tab. 3: Linee guida follow-up BCC.

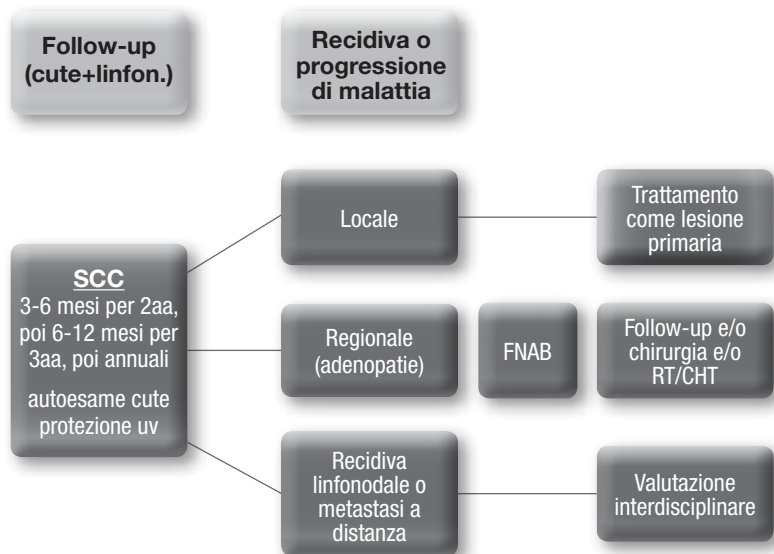
dicamente, con applicazione di creme solari protettive nei periodi di esposizione. In caso di recidiva locale il trattamento segue lo stesso percorso del tumore primario.

In questi casi risulta necessario sempre associare una valutazione clinica e radiologica dei linfonodi, laterocervicali e parotidei. In caso di adenopatia sospetta risulta necessario eseguire una FNAB, la quale, se negativa indica la rivalutazione con imaging ed eventuale diagnostica escissionale, se positiva bisogna valutare la dimensione, numero e sede dei linfonodi e, se il paziente risulta operabile, allora si effettua il trattamento chirurgico associato ad eventuale RT nei casi a rischio. Se invece risulta inoperabile allora si propone un trattamento radiochemioterapico (Tab 4).

Chiaramente nei casi di tumori rari od aggressivi o nei casi di positività linfonodale i controlli post-operatori necessitano di follow-up più ravvicinati, anche mensili o bimestrali.

Conclusione

Le linee guida risultano un strumento fondamentale nell'orientare il follow-up, che, come in tutte le neoplasie maligne, anche negli NMSC necessita di controlli mirati, in base alle caratteristiche cliniche ed istologiche della



Tab. 4: Linee guida follow-up SCC.

neoplasia, alla stadiazione, ai fattori di rischio, alle vie di diffusione della malattia ed al trattamento eseguito.

Un ruolo importante svolge la prevenzione primaria, secondaria e terziaria. In particolare modo la prevenzione primaria permette di controllare i fattori di rischio, la secondaria, valutando segni e sintomi precocemente, consente una diagnosi e trattamento precoci, in particolare modo in quel gruppo di pazienti con familiarità positiva per NMSC. Infine la prevenzione terziaria, mediante l'assunzione di retinoidi (acitretina e isotretinoina), permette di controllare la trasformazione e la proliferazione cellulare avviata dai fattori chimico-fisici e virali^{47,48}.

Bibliografia

1. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63:8-18.
2. Batra S, Kelley L. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2002;138:1043-51.
3. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005;152:939-47.
4. Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 66:50-2.
5. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: Report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005;9:10-5.
6. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, et al. Metastatic basal cell carcinoma: Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-9.
7. Sanchez-Lanier M, Triplett C, Campion M. Possible role for human papillomavirus 16 in squamous cell carcinoma of the finger. *J Med Virol* 1994;44:369-78.
8. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Management of high-risk squamous cell carcinoma of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:763-9.
9. NHRMC Clinical Practice Guidelines. Non-melanoma skin cancer: Guidelines for treatment and management in Australia. Prepared by the Australian Cancer Network Management of Non-Melanoma Skin Cancer Working Party. Endorsed 24 October 2002.
10. Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, et al. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck* 2007;29:621-31.
11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip: implications for treatment modality selection. *Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
12. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, et al. Desmoplastic squamous cell carcinoma of the skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79:915-9.
13. Marendra SA, Otto RA. Adnexal carcinoma of the skin. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 87-116.
14. Pilotti S, Rilke F, Bartoli C, et al. Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:1963-73.
15. Henness S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008;20:280-6.
16. Gillenwaler AM, Hessel AC, Morrison WM, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:149-54.
17. Resnik KS, DiLeonardo M, Gibbons G. Clinical occult cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1044-7.

18. Montgomery H. Precancerous dermatoses. In: *Dermatopathology*, Vol.2, New York, NY: Harper and Row; 196. p. 967-1006.
19. Shosser RH, Hodge SJ, Gaba CR, et al. Cutaneous horns: a histopathologic study. *South Med J* 1979;72:1129-31.
20. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2011;165:30-4.
21. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-48.
22. Ashinoff R, Liu J, Jacobson M, et al. Detection of human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the nail bed and finger determined by polymerase chain reaction. *Arch Dermatol* 1991;127:1813-8.
23. Borgogna C, Gariglio M. Allestimento di un modello sperimentale per lo studio in vitro dei Papillomavirus cutanei. *Relazione Finale I Anno 2007*; Università degli Studi del Piemonte Orientale, Vercelli.
24. Collet D, Mummford L, Banner NR, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: A UK registry audit. *Am J Transplant* 2010;10:1889-96.
25. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, et al. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002;24:417 -22.
26. Spriano G, Roselli R. Lymph node problem in cutaneous head and neck carcinomas. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1995;15:159-62.
27. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.
28. NCCN Guidelines™ and Clinical Resources Available from: http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/f_guidelines.asp. [2012]
29. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, et al. The Australian Mohs database, part II: Periocular basal cell carcinoma outcome at 5-year follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:631-6.
30. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2010;36:1544-53.
31. LeBoeuf NR, Schmults CD. Update on the management of high-risk squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:26-34.
32. Licher MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000;136:1007-11.
33. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
34. Kwasniak LA, Garcia-Zuazaga J. Basal cell carcinoma: Evidence-based medicine and review of treatment modalities. *Int J Dermatol* 2011;50:645-58.
35. Shin DM, Maloney ME, Lippman SM. Follow-up and prevention (squamous cell carcinoma). In Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology Pathophysiology, diagnosis and management*. Malden, MA: Blackwell Science; 1998.

36. Huang CC, Boyce SM. Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23:167-73.
37. Rodriguez-Vigil T, Vázquez-López F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:91-5.
38. Chua M, Veness MJ, Morgan G, et al. Parotid lymph-node metastases from cutaneous squamous-cell carcinomas: treatment outcome and prognostic factors following surgery and adjuvant radiotherapy. *Australia Radiol* 2002;46:174-9.
39. Jol JAD, van Velthuisen ML, Hilgers FJM, et al. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;29:81-6.
40. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115:870-5.
41. Chu A, Osguthorpe JD. Non melanoma cutaneous malignancy with regional metastasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;108:663-73.
42. Talmi YP, Horowitz Z, Wolf M, et al. Delayed metastases in skin cancer of the head and neck: the case of the known primary. *Ann Plast Surg* 1994;42:289-92.
43. Nettekville JL, Sinard RJ, Bryant GL, et al. Delayed regional metastasis from midfacial squamous cell carcinomas. *Head Neck* 1998;20:328-33.
44. Fanelli GP, Valentini C, Flecca D, et al. Le metastasi cutanee: aspetti clinici ed ecografici. *Giornale Italiano Ecografia* 2004;7:257-6.
45. Brantsch Kd, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factor determining prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
46. Bettolli V, Zauli S, Virgili A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatolog Treat* 2013;24:325-7.
47. Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:283-98.
48. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, et al. Quality of Life and Sun-Protective Behavior in Patients With Skin Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:141-6.

IL PROBLEMA DELL'N NEL CONTESTO DEL FOLLOW-UP DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

F. Scasso

Il coinvolgimento linfonodale nei carcinomi squamosi della testa e del collo rappresenta una fase costante della storia naturale della malattia. Nel 50% dei casi si riscontrano metastasi linfonodali cliniche o subcliniche alla diagnosi e la frequenza e distribuzione ai diversi livelli dipende dalla sede di T¹ (Tab. 1, Tab. 2). Se si considera che occorrono un bilione di cellule maligne per creare 1 mm³ di massa neoplastica si comprende l'alta frequenza di metastasi linfonodali occulte che condizionano le scelte terapeutiche ed influenzano il risultato delle terapie e la sopravvivenza.

Sede di T	Livelli a rischio di N+	% di N+	% di N occulto
Labbro	I, II	< 10%	
Cavo orale	I, II, III	30%	21 – 39%
Orofaringe	II, III, IV	15 – 75%	21 – 45%
Ipopfaringe	II, III, IV, V	60%	17 – 55%
Laringe sopraglottica	II, III, IV,	50%	17 – 34%
Laringe glottica	II, III, IV, V	10 – 15%	8 – 16%
Laringe sottoglottica	II, III, IV, V, VI	10%	
Seni paranasali	I, II, III	5 – 20%	

Tab. 1: Percentuale di N+ e N occulto per sede di T^{3,4}.

Sede di T	% di interessamento per livello				
	I	II	III	IV	V
Cavo orale	30,1	35,7	22,8	9,1	2,2
Orofaringe	10,3	52,0	33,7	20,4	7,0
Laringe e ipofaringe	2,4	31,0	26,6	12,2	2,6

Tab. 2: Interessamento linfonodale ai diversi livelli per sede di T⁶.

L'interessamento linfonodale è il più importante fattore prognostico negativo nei tumori della testa e del collo. Un singolo linfonodo ipsi o controlaterale riduce la sopravvivenza a 5 anni del 50% e la malattia bilaterale di un altro 50%². La presenza di metastasi linfonodali inoltre influenza non solo il rischio di ricorrenza locale ma anche di metastasi a distanza⁵.

Dalla letteratura recente si rileva che la percentuale di recidiva linfonodale nei carcinomi della testa e del collo, dopo qualsiasi modalità di trattamento, varia dal 20 al 30% a 5 anni e che si riscontra nel 70-80% dei casi nei primi 2 anni di follow-up^{7,8,9}. Si tratta generalmente di pazienti sintomatici, mentre la percentuale di riscontro occasionale è molto bassa. Questo dato, rapportato alla grande eterogeneità di questi tumori ha suggerito la non necessità di un rigido follow-up⁸.

L'introduzione, nell'ultimo decennio, di nuovi farmaci chemioterapici e nuove tecniche radioterapiche ha permesso di ottenere un maggiore controllo di malattia con protocolli integrati, determinando anche un diverso approccio terapeutico su N. Pertanto mentre è indicata la dissezione del collo nei casi con persistenza di malattia linfonodale, attualmente le maggiori istituzioni mondiali non effettuano più la dissezione del collo programmata nei casi N2 – N3 con risposta completa al trattamento, ma affidano al follow-up il controllo della malattia^{6,8,9,10,11,12,13,14}. Questo orientamento rende il follow-up su N di estrema importanza se si considera che un ritardo diagnostico a questo livello può rendere il paziente non più eleggibile per la dissezione e quindi non trattabile.

Da questi presupposti risulta pertanto indispensabile e di primaria importanza il follow-up su N che deve iniziare con la valutazione della risposta al trattamento e continuare con frequenza variabile ma caratterizzata da controlli più ravvicinati nei primi 2-3 anni che si sono dimostrati maggiormente a rischio⁸ (Tab. 3).

Le terapie eseguite, determinando alterazioni dei tessuti del collo, hanno un impatto importante sulla programmazione temporale e qualitativa del follow-up linfonodale. La chirurgia sempre più demolitiva e combinata con metodiche di ricostruzione complesse altera in modo significativo l'anatomia del distretto testa e collo mentre il crescente impiego di terapie integrate chemio-radianti, creando alterazioni tissutali di tipo edematoso e fibrotico, rendono la valutazione della risposta e l'individuazione successiva di recidiva spesso difficile anche con le più sofisticate tecniche di imaging. Diviene pertanto di primaria importanza la scelta della tecnica di imaging più indicata nelle diverse condizioni e non c'è tuttora accordo su quando iniziare il follow-up e quante e quali indagini di imaging eseguire. Generalmente per almeno 2 mesi dopo la fine del trattamento nessuna indagine è affidabile per la presenza di edema infiammatorio e non completa risoluzione della malattia. Ci sono difficoltà reali

Linee guida DAHANCA (Danimarca)	1° e 2° anno: ogni 2-3 mesi 3° e 4° anno ogni 3-6 mesi Dal 5° anno ogni 6 mesi
Università di Leuven (Belgio)	1° e 2° anno ogni 2 mesi 3° anno ogni 3 mesi 4° anno ogni 4 mesi 5° anno ogni 6 mesi In seguito ogni 12 mesi
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	1° anno ogni 1-3 mesi 2° anno ogni 3-4 mesi 3° e 4° anno ogni 4-6 mesi Dal 5° anno ogni 6-12 mesi
Linee guida NCCN	1° anno ogni 1-3 mesi 2° anno ogni 2-4 mesi Dal 3° al 5° anno ogni 4-6 mesi In seguito ogni 6-12 mesi
Università di Iowa	1° anno ogni 6 settimane 2° anno ogni 2-3 mesi Dal 3° al 5° anno ogni 4-6 mesi In seguito ogni 12 mesi

Tab. 3: Frequenza delle visite di follow-up^{15,10}.

di interpretazione delle immagini strutturali dopo chemio-radioterapia e spesso sono necessarie immagini seriali dopo 3 mesi di intervallo per interpretare il significato delle anomalie dei tessuti molli⁹.

La maggior parte degli autori concorda su un intervallo ottimale per la valutazione della risposta con indagini di imaging di 8-12 settimane^{9,14,16,17,18} dopo di che il follow-up prosegue nella maggior parte delle istituzioni con il solo controllo clinico in assenza di sospetto di malattia recidiva (Linee guida NCCN e DAHANCA; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); altri centri (Università di Leuven) consigliano anche l'esecuzione di una TC o RMN annuale^{10,15}.

L'esame clinico (EC) palpatorio è spesso inaccurato, reso difficile dalle condizioni dei tessuti alterati prima dall'edema infiammatorio e successivamente dalla fibrosi. È una indagine operatore dipendente e quindi non riproducibile con una percentuale di errore valutata al 19-23%, una sensibilità del 73%, specificità del 45% e un valore predittivo positivo e negativo del 41% e 77% rispettivamente²⁰. Resta comunque l'accertamento alla base del follow-up linfonodale da completarsi in caso di sospetto clinico con indagini di imaging.

L'ecotomografia (ETG) è poco usata negli Stati Uniti mentre di uso più frequente in Europa. È un'indagine poco costosa e conveniente per monitorare lo stato linfonodale. La risoluzione spaziale con gli ultrasuoni ad alta frequenza è oggi molto buona al punto da mettere in evidenza strutture non evidenziabili normalmente con TAC e RMN²⁰. L'associazione poi con power Doppler e esame citologico su biopsia agoaspirativa (FNAC) dà all'ETG un vantaggio rispetto alla TAC e RMN nel follow-up linfonodale.

Liao in una recente revisione della letteratura riporta per ETG una sensibilità del 66% e specificità del 78% che sale al 100% in associazione con la FNAC rendendola l'esame da preferire nei pazienti N0 in cui si è optato per follow-up stretto¹⁹.

L'ETG presenta alcune limitazioni: è una indagine operatore dipendente con la necessità di un lungo periodo di addestramento; non permette la visione di gruppi linfonodali quali quelli retro-faringei, retro-tracheali e rinofaringei spesso sede di malattia nei tumori testa e collo; presenta oggettive difficoltà a biopsiare linfonodi con asse maggiore <4 mm, necessitando di multiple aspirazioni; presenta difficoltà nell'indicare l'esatta posizione al chirurgo; è difficilmente riproducibile e quindi non consente una corretta correlazione degli esami eseguiti in tempi diversi; presenta difficoltà nella correlazione delle immagini con le sezioni trasversali²¹.

La dimensione dei linfonodi è ancora routinariamente usata per discriminare i linfonodi metastatici usando un criterio dimensionale come filtro per individuare i linfonodi sospetti. La sensibilità aumenta con la diminuzione della dimensione cut-off ma a costo di una più bassa specificità e quindi con aumento dei falsi positivi. Su questa base il criterio dimensionale che rappresenta il compromesso tra sensibilità e specificità è ≥ 6 mm (≥ 7 mm per il 2° livello) che permette una sensibilità del 91% e una specificità del 52%²¹.

Altri parametri ecografici che combinati con il criterio dimensionale sono considerati indici di malattia linfonodale sono: rapporto tra diametro longitudinale e trasversale ($L/T < 2$); ipoecogenicità rispetto ai muscoli scheletrici; assenza di ilo ecogenico presente nel 90% dei linfonodi metastatici²²; echi granulari intraparenchimali; presenza di pacchetti linfonodali con 3 o più linfonodi in aree ad alto rischio; necrosi; rottura capsulare (ECS); anomalie del pattern vascolare²¹.

In mani esperte l'ETG con FNAC è probabilmente la tecnica più accurata nel follow-up dei casi N0 risultando significativamente migliore rispetto alle altre tecniche con una sensibilità del 73%, specificità del 100% e un'accuratezza del 86% contro il 68% della sola ETG, il 66% della TAC e il 75% della RMN²³.

La TAC è l'indagine più usata nella stadiazione dei tumori della testa e del collo, permettendo una buona visualizzazione sia di T che di N. I criteri di valutazione delle metastasi linfonodali sono la dimensione e la forma linfonodale, la presenza di necrosi centrale e la formazione di pacchetti linfonodali in un'area a rischio¹⁶.

Il criterio dimensionale rappresenta il maggiore indice di malattia linfonodale: viene considerato patologico un linfonodo con asse maggiore di 15 mm per i livelli 1 e 2 e 10 mm per gli altri livelli; con questi criteri i linfonodi che eccedono queste dimensioni sono metastatici nell'80% dei casi²⁴. In uno studio multicentrico sulle dimensioni linfonodali in 100 dissezioni del collo si è riscontrato che il 46% dei linfonodi metastatici ha un diametro minore di 10 mm e il 22% compreso tra i 10 e 15 mm¹⁶.

La forma dei linfonodi incide minimamente sulla sensibilità della TAC mentre appare decisamente più significativa la presenza di necrosi centrale. Il 74% dei linfonodi metastatici presenta necrosi centrale all'esame istopatologico dimostrata solo nel 32% con indagini radiologiche. Per questo l'aspetto omogeneo dei linfonodi alla TAC e RMN non esclude la presenza di metastasi linfonodale²⁵. L'aspetto TAC più indicativo di necrosi è un aumento del contrast-enhanced che presenta una sensibilità del 74% e una specificità del 94% per aree di necrosi maggiori di 3 mm¹⁶. L'aspetto cistico dei linfonodi metastatici è frequente nel quadro dei carcinomi orofaringei HPV relati con aspetti TAC che, quando localizzati al 2° livello, simulano le cisti del 2° arco branchiale¹⁶. Gli altri indici di metastatizzazione quali la rottura capsulare, rappresentata da contrast-enhancement della periferia linfonodale con scarsa definizione dei margini e infiltrazione del grasso e muscoli adiacenti, o l'invasione dell'asse vascolare rappresentano indici tardivi.

Nella valutazione linfonodale post-trattamento si considera quale risposta completa radiologica (rCR) alla TAC l'assenza di linfonodi con asse maggiore superiore a 1,5 cm, senza evidenza di focale lucentezza, contrast-enhancement e calcificazioni. Con questi parametri in uno studio di correlazione tra la rCR alla TAC e i riscontri istologici in 193 dissezioni linfonodali si è rilevata sensibilità del 96%, specificità del 24%, indice predittivo positivo del 35% e negativo del 94%²⁰.

Nella valutazione linfonodale dei pazienti N0 la TAC presenta sensibilità del 52%, specificità del 93% con valore predittivo positivo del 47% e negativo del 95%¹⁹.

La RMN pur avendo una migliore risoluzione per i tessuti molli, contribuisce poco allo studio delle stazioni linfonodali del collo. L'intensità di segnale dei linfonodi metastatici non differisce significativamente da quella dei linfonodi normali nelle immagini T1 e T2 pesate. Linfonodi

reattivi mostrano una intensità di segnale omogeneamente bassa in T1 e alta in T2 non distinguibile dai linfonodi metastatici non necrotici o minimamente necrotici. Solo linfonodi estesamente necrotici presentano immagini eterogenee sia T1 che in T2 pesate tipiche della malattia metastatica¹⁶.

Come per la TAC anche per la RMN viene considerato quale indice più significativo di malattia il diametro assiale dei linfonodi e quale cut-off i 10-15 mm a seconda del livello. Altri segni di sospetto sono considerati: l'irregolarità dei bordi e l'eterogeneità delle immagini T2 pesate²⁶.

Studi recenti hanno mostrato che le immagini RMN e TAC sono probabilmente equivalenti nello studio delle catene linfonodali del collo compreso il riscontro di necrosi centrale e rottura capsulare con una accuratezza, sensibilità e specificità rispettivamente del 73%, 65% e 93% per la TAC e 80%, 78% e 86% per la RMN^{25,27}.

Un netto miglioramento diagnostico nella differenziazione tra linfonodi benigni e metastatici pare giungere dalla RMN di diffusione (RMN – DWI)^{28,29}. Infatti i linfonodi metastatici presentano un significativo più basso coefficiente di diffusione apparente (ADC) rispetto ai linfonodi benigni legato al sovvertimento strutturale dei linfonodi dove i normali piccoli linfociti organizzati in centri germinativi sono sostituiti da cellule tumorali più grandi e addensate tra di loro³⁰. Lavori recenti hanno dimostrato una significativa superiorità della RMN-DWI nella individuazione e differenziazione di metastasi linfonodali subcentrimetriche^{28,29}.

La PET con fluorodesossiglucosio F18 (FDG – PET) è usata con successo nella stadiazione dei tumori della testa e del collo basandosi sulla evidenziazione di aree di aumentato metabolismo glucidico tipiche del tessuto neoplastico. L'integrazione di immagini PET e immagini TAC (FDG-PET/TAC) hanno aumentato l'accuratezza della PET e la sensibilità e specificità della TAC in particolare nello studio dei linfonodi del collo e viene quindi indicata nella diagnosi di metastasi linfonodali regionali oltre che nell'individualizzazione di metastasi a distanza o T sincroni¹⁶. La sua massima indicazione appare oggi nella valutazione e monitoraggio della risposta dopo terapie integrate.

La FDG-PET/TAC si è dimostrata in grado di evidenziare piccole aree metastatiche in linfonodi di dimensioni normali; con una risoluzione spaziale di 4-5 mm è in grado di evidenziare malattia in linfonodi di 8-10 mm¹⁶. Esistono però limitazioni alla tecnica rappresentate dalla necrosi causa di falsi negativi, per la bassa attività glicolitica del materiale necrotico, e dalla flogosi e processi infettivi dei linfonodi benigni causa di falsi positivi. Per questa ragione le metastasi cistiche dei carcinomi orofaringei HPV relati sono mal definite dalla PET mentre sono

meglio evidenziate dalla TAC con il rilievo di un netto aumento del contrast-enhancement^{31,32,33}.

Recenti studi hanno dimostrato alta sensibilità (84-92%) e specificità (95-99%) della PET/TAC nella diagnosi di metastasi linfonodali del collo superiore a quelle della sola TAC o della RMN^{34,35}. Studi di comparazione sull'individuazione di metastasi linfonodali del collo tra PET, TAC, RMN hanno dimostrato una maggiore sensibilità e specificità della PET (90%, 94%) rispetto alla TAC (72%, 82%) e alla RMN (79%, 85%)¹⁶. Lonneux³⁶ in uno studio prospettico multicentrico ha dimostrato che la PET/TAC è significativamente più accurata nella stadiazione dei tumori della testa e del collo delle tecniche convenzionali aumentando l'accuratezza diagnostica del 20% e permettendo un aggiustamento del programma terapeutico nel 13,7% dei casi.

Tuttavia i pareri non sono tutti concordi in particolare sui casi N0 (Tab. 4). In questi casi infatti la negatività dell'esame non aiuta il chirurgo nella decisione terapeutica. I falsi negativi sono generalmente da attribuire a micrometastasi non rilevabili alla PET/TAC o ad eccessiva vicinanza del linfonodo metastatico al tumore primitivo che ne oscura il rilievo¹⁶. Richard³⁷ nella stadiazione dei casi N0 ha riscontrato un valore predittivo negativo della PET/TAC del 89%, tale da non essere in grado di indicare la necessità della dissezione in questi pazienti. Dello stesso parere non è Yao¹⁸ che ha riscontrato un valore predittivo negativo della PET/TAC del 99%, basando quindi su ciò il suo schema di follow-up di N dopo trattamento con IMRT (Fig. 1).

Basandosi su altre caratteristiche metaboliche tipiche delle cellule tumorali sono in studio altri traccianti PET, in particolare: la fluorotimidina (FLT-PET), la fluoroetil tirosina (FET-PET), la fluorometiltirosina (FMT-PET) e la C-metionina (C-MET-PET) che non hanno finora dimo-

Tecnica di imaging	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
ETG	66%	78%	25%	95%
ETG-FNAC	73%	100%	=	=
TAC	52%	93%	47%	95%
RMN	65%	81%	27%	95%
PET	66%	81%	36%	96%

Tab. 4: Stime raggruppate delle differenti tecniche di imaging nella valutazione dei casi N0¹⁹.

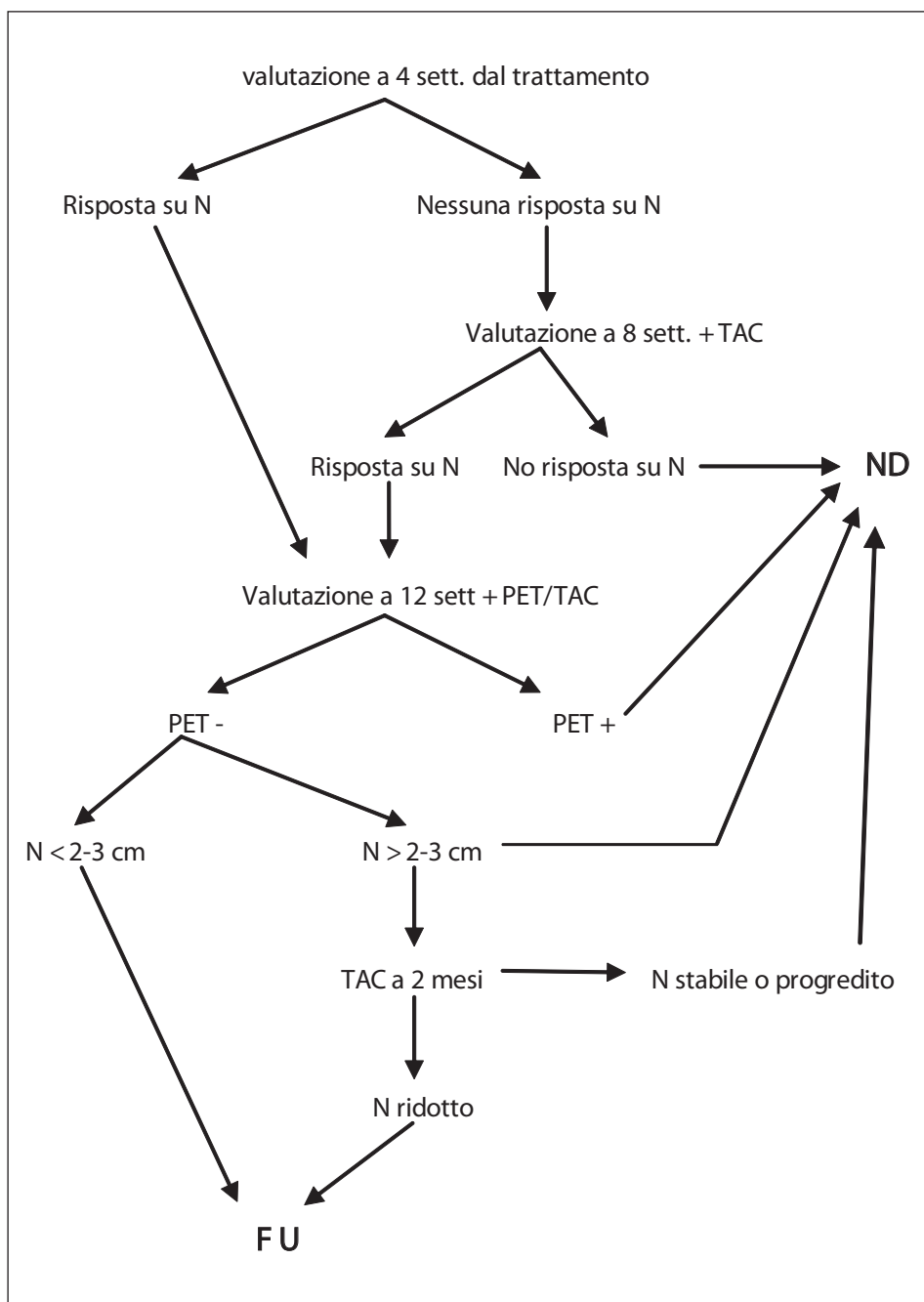


Fig. 1: Schema di follow-up di N dopo trattamento con IMRT (da Yao et al.¹⁸).

strato vantaggi rispetto alla FDG-PET in particolare nell'individuazione di malattia linfonodale³⁸.

Conclusioni

Lo scopo del follow-up oncologico è quello di individuare precocemente ricorrenze loco-regionali potenzialmente curabili e secondi tumori.

Il follow-up inizia con la ristadiazione che, in particolare dopo terapia integrata, non deve essere eseguita prima di 8-12 settimane dal completamento della terapia.

Deve usarsi la stessa tecnica di imaging usata alla diagnosi (TAC e/o RMN) completata dalla PET/TAC in caso di dubbi diagnostici.

Il follow-up, in particolare su N, deve seguire un ritmo regolare che preveda controlli ravvicinati nei primi 2-3 anni.

L'esame clinico sta alla base del follow-up linfonodale, completato con imaging in caso di dubbio.

In caso di sospetto clinico di malattia linfonodale è da preferirsi quale prima indagine di imaging la ETG eventualmente completata da FNAC e solo in caso di negatività di queste indagini e persistente sospetto clinico trova indicazione la PET/TAC.

È raccomandabile un controllo TAC e/o RMN, a seconda dell'indagine eseguita alla diagnosi, annualmente per i primi 3 anni a controllo di T e N anche al di fuori di sospetto clinico.

Bibliografia

1. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446-99.
2. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, et al. Cervical lymph node metastases: incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1985;111:534-7.
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancer. 1.2012.
4. Pillsbury HC III, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope* 1997; 107: 1294-1315.
5. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73:187-90.
6. Buckley JG, Feber T. Surgical treatment of cervical node metastasis from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: evaluation of the evidence for modifications of neck dissection. *Head Neck* 2001;23: 907-15.
7. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow up in head and neck cancer patient. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:177-83.
8. Pagh A., Vedtofte T, Lynggaard CD, et al. The value of routine follow up after treatment for head and neck cancer. A national survey from DAHANCA. *Acta Oncol* 2013;52:277-84.
9. Ferlito A., Corry J, Silver CE, et al. Planned neck dissection for patients with complete response to chemoradiotherapy: a concept approaching obsolescence. *Head Neck* 2010;32:253-61.
10. Lambrecht M, Dirix P, Van Den Bogaert W, et al. Incidence of isolated regional recurrence after definitive (chemo-)radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2009;93:498-502.
11. Jang NY, Lee KW, Ahn SH, et al. Neck control after definitive radiochemotherapy without planned neck dissection in node positive head and neck cancers. *BMC Cancer* 2012;12: 59-65.
12. Loo SK, Geropantas K, Beadsmoore C, et al. Neck dissection can be avoided after sequential chemoradiotherapy and negative post-treatment positron emission tomography-computed tomography in N2 head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oncol* 2011;23: 512-7.
13. Smyth JK, Deal AM, Huang B, et al. Outcomes of head and neck squamous cell carcinoma patients with N3 neck disease treated primarily with chemoradiation versus surgical resection. *Laryngoscope* 2011;121:1881-7.
14. Bussink J, Van Herpen CML, Kaanders JHAM, et al. PET-TC for response assessment and treatment adaptation in head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:661-9.
15. Digonnet A, Hamoir M, Andry G, et al. Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1569-80.
16. Saindane AM. Pitfalls in staging of cervical lymph node metastasis. *Neuroimag Clin N Am* 2013;23:147-66.

17. Yeung AR, Liauw SL, Amdur RJ, et al. Lymph node-positive head and neck cancer treated with definitive radiotherapy. Can treatment response determine the extent of dissection? *Cancer* 2008;112:1076-82.
18. Yao M, Smith RB, Hoffman HT, et al. Clinical significance of postradiotherapy (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in management of head and neck cancer. A long-term outcome report. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;74:9-14.
19. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck. A meta analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer* 2012;12:236-42.
20. Lauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol* 2006;24:1421-7.
21. Richards PS, Peacock TE. The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Imag* 2007;7:167-78.
22. Yuasa K, Kawazu T, Nagata T, et al. Computed tomography and ultrasonography of metastatic cervical lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Dentomaxillofac Radiol* 2000;29:238-44.
23. Van der Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, et al. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250:11-27.
24. Sakai O, Curtin HD, Romo LV. Lymph node pathology. Benigne proliferative, lymphoma and metastatic disease. *Radiol Clin North Am* 2000;38:979-98.
25. King AD, Tse GM, Ahuja AT. Necrosis in metastatic neck node: diagnostic accuracy of CT, MR imaging and US. *Radiology* 2004;230:720-6.
26. De Bondt RB, Nelemans PJ, Bakers F. Morphological MRI criteria improve the detection of lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma: multivariate logistic regression analysis of MRI features of cervical lymph nodes. *Eur Radiol* 2009;19: 626-33.
27. King AD, Tse GM, Yuen EH. Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes. *Eur J Radiol* 2004;52:264-70.
28. De Bondt RB, Hoeberigs MC, Nelemans PJ. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology* 2009;51:183-92.
29. Holzapfel K, Duetsch S, Fauser C. Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *Eur J Radiol* 2009;73:381-7.
30. Vandecaveye V, De Keyzer F, Vander Poorten V. Head and neck squamous cell carcinoma: value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging. *Radiology* 2009;251:134-46.
31. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med* 2008;22:177-84.

32. Haerle SK, Strobel K, Ahmad N. Contrast-enhanced F-FDG-PET/CT for the assessment of necrotic lymph node metastases. *Head Neck* 2011;33:324-9.
33. Gordin A, Golz A, Keidar Z. The role of FDG-PET/CT imaging in head and neck malignant conditions: impact on diagnostic accuracy and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:130-7.
34. Murakami R, Uozumi H, Hirai T. Impact of FDG-PET/CT imaging on nodal staging for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:377-82.
35. Jeong HS, Baek CH, Son YI. Use of integrate 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29:203-10.
36. Lonneux M. Current applications and future developments of positron emission tomography in head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2005;9:8-15.
37. Richard C, Prevot N, Timoshenko AP. Preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging in head and neck cancer: does it really improve initial N staging? *Acta Otolaryngol* 2010;130:1421-4.
38. Heuveling DA, De Bree R, Van Dongen GAMS. The potential role of non-FDG-PET in management of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2011;47:2-7.
39. Gregoire V, Lefebvre L, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010;21:18-186.

**PROBLEMI CORRELATI
AL FOLLOW-UP
DEI TUMORI TESTA E COLLO**

**ASPETTI GESTIONALI E ORGANIZZATIVI
DEL FOLLOW-UP ONCOLOGICO TESTA E COLLO**

L. Della Vecchia, S. Palma

Introduzione

Con il termine follow-up si intende un periodo di tempo successivo al termine di un trattamento chirurgico radioterapico e/o farmacologico durante il quale il paziente è controllato periodicamente attraverso visite cliniche ed esami strumentali per cui l'organizzazione di un follow-up oncologico costituisce di fatto la programmazione di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA), cioè di un intervento sanitario appropriato ove con appropriato si intende un intervento sanitario che sia in grado di soddisfare il bisogno di salute del paziente o della collettività¹. Gli obiettivi sono di vario tipo e non tutti di interesse primario per il paziente:

- identificare il più precocemente possibile una recidiva della malattia per cercare di avviare una terapia efficace,
- identificare gli effetti iatrogeni della terapia non solo per affrontarli con una terapia adeguata ma anche per evitarne l'attribuzione ad altra patologia,
- costituire un indicatore di outcome del PDTA applicato al Centro Specialistico e la cui analisi è utile ad un processo interno di miglioramento continuo,
- utilizzare il follow-up come momento ideale per confrontarsi con il paziente circa le problematiche mediche, e non solo tali, connesse alla neoplasia ed agli effetti indotti dai trattamenti ai quali è stato sottoposto.

All'interno del follow-up si nascondono peraltro problematiche molto diverse: controlli clinici più o meno frequenti, esami di laboratorio e strumentali eseguiti con diversa periodicità ed intensità, interventi di supporto psicologico. Non è facile misurare se tutti questi interventi siano effettivamente utili e talora non vi è nemmeno una completa condivisione tra clinici e pazienti su quale debba essere il criterio più valido per comprendere se realmente sia utile lo sforzo richiesto (organizzativo-gestionale-psicologico) per espletare il programma di follow-up.

Secondo i clinici infatti la diagnosi più precoce possibile di una recidiva è un obiettivo comunque importante anche se non sempre è certo il recu-

però terapeutico mentre per i pazienti vi sono altri aspetti da considerare quali l'informazione e la continuità assistenziale, la rassicurazione psicologica ma anche lo stress subito prima della visita e delle indagini, aspetti che non sempre sono adeguatamente considerati.

Il follow-up deve pertanto essere erogato in tempi adeguati e in base a standard riconosciuti di efficacia con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi. In quest'ottica il follow-up dei pazienti oncologici testa e collo rientra in un processo sanitario di tipo diagnostico-preventivo e quindi in linea generale gli obiettivi da porsi sono i seguenti:

- stabilire quali procedure sanitarie risultino più efficaci,
- quali e quante risorse impiegare,
- definire il percorso più efficiente (analisi costo-efficacia),
- valutare l'applicabilità (rendere facilmente disponibile il PDTA all'utenza).

Efficacia delle diverse strategie di follow-up

Si possono definire due strategie di follow-up:

1. follow-up di routine, caratterizzato da controlli seriatì e programmati;
2. follow-up "sintomatico" o "*self-referred*" che non prevede una programmazione dei controlli ma prevede invece visite "su richiesta" del paziente, qualora egli rilevi un sintomo o segno sospetto.

In una *review* del 2004² non erano emerse chiare evidenze di una migliore sopravvivenza utilizzando il primo tipo di follow-up, più largamente preferito dai chirurghi oncologi testa e collo, in assenza di trial clinici, differentemente da quanto accertato per i tumori colon-rettali per i quali è stato dimostrato che un follow-up "intensificato" e quindi più costoso non comporta una maggiore chirurgia di salvataggio, né un aumento della sopravvivenza, né un miglioramento della qualità di vita.

Tuttavia nella programmazione del follow-up vanno considerati gli interessi di 3 principali stakeholders: **i pazienti, i clinici e i "provider sanitari"** (Sistema Sanitario Nazionale).

a. PAZIENTI

I pazienti oncologici hanno il desiderio di vivere il più a lungo possibile e sono consapevoli che il rischio di una recidiva loco-regionale può compromettere le possibilità di cura: pertanto essi sono ben disposti a presentarsi ai controlli del follow-up in quanto ricercano un supporto emotivo, informazioni e un accesso rapido in caso di segni o sintomi.

Per molti pazienti l'esecuzione di pochi test nel follow-up sembra essere più gradito mentre l'esecuzione di più esami può determinare preoccupazioni.

pazione e uno stato ansioso a meno che non vengano adeguatamente bilanciati attraverso le assicurazioni e le adeguate informazioni da parte dei medici coinvolti nel programma di follow-up.

Un altro fattore importante che migliora l'assetto psicologico del paziente è il rapporto di fiducia medico-paziente; solitamente il paziente preferisce essere seguito dal medico che ha trattato la sua patologia traendone maggiore rassicurazione e rinforzo del rapporto fiduciario.

b. CLINICI

Il follow-up di routine è fondamentale per valutare i risultati del trattamento: la maggior parte delle recidive, infatti, si verifica nei primi due anni dal termine del trattamento, mentre i secondi tumori possono comparire anche più tardivamente.

Purtroppo per i tumori testa e collo non vi sono trial clinici che attestino quale modalità di follow-up sia più efficace in termini di sopravvivenza dopo eventuali trattamenti di salvataggio. Il follow-up clinico è utile anche per trattare le complicanze e i sintomi correlabili alla tossicità delle cure (precoce/tardiva) con particolare riferimento alle manifestazioni cliniche precoci della tossicità iatrogena.

c. SISTEMA SANITARIO NAZIONALE

Il SSN risulta impegnato nella tutela della salute del cittadino ma anche nel contenimento dei costi della spesa sanitaria e quindi ha l'interesse di favorire quelle strategie più vantaggiose in termini di costo-efficacia.

A questo proposito si deve considerare ad esempio il costo relativo al numero dei controlli dopo la manifestazione patologica: è noto che i pazienti oncologici sono sottoposti ad un numero importante e periodico di controlli per un lungo periodo e ciò anche per quei pazienti che potrebbero essere "ragionevolmente considerati guariti" dalla loro esperienza di malattia.

Non bisogna inoltre dimenticare i costi (diretti) non espressi che si traducono in costi indiretti in termini di riduzione individuale nella qualità della vita (anche sotto l'aspetto sociale come la perdita del posto di lavoro o di ruolo nella scala professionale), la marginalizzazione nella società del gruppo familiare coinvolto, la perdita sociale delle competenze professionali o culturali delle persone coinvolte.

Risorse da impiegare

La programmazione di un follow-up oncologico prevede l'esecuzione di visite specialistiche seriate integrate da alcuni esami diagnostici che possono essere o programmati a scadenze fisse o richieste dal clinico in

base al rilievo di sintomi o segni sospetti. Aumentare l'esecuzione di test diagnostici secondo lo schema della piramide rovesciata della figura 1 non aumenta proporzionalmente la percentuale di pazienti che possono essere recuperati con trattamento di salvataggio; in altre parole, come esposto nella figura 2, aumentando la richiesta di esami c'è una discrepanza tra l'andamento atteso di tipo lineare (aumento della sopravvivenza all'aumentare dell'impiego di test diagnostici) e quello osservato in cui è più facile osservare subito un plateau della curva (ovvero la sopravvivenza non migliora aumentando i test diagnostici).

Anche per questo argomento non vi sono evidenze scientifiche acclamate ma la tendenza dei vari Autori è quello di assumere un "atteggiamento minimalista", ovvero limitarsi all'esecuzione di visite cliniche più ravvicinate nei primi due anni di follow-up e chiedere esami strumentali o di laboratorio preferibilmente alla "*demande*"^{3,4}.

Benché non vi siano evidenze scientifiche, si può affermare che il follow-up oncologico è principalmente basato su visite cliniche seriate ed è integrato in vario modo con altri esami diagnostici richiesti oculatamente dallo specialista.

I singoli centri di riferimento in funzione del pool dei propri pazienti da seguire nel follow-up devono organizzare la propria attività ambulatoriale in modo da garantire tutti i controlli necessari secondo le scadenze prefissate ed accordarsi con i Servizi di Radiologia e di Laboratorio per l'esecuzione dei test diagnostici in tempi relativamente rapidi senza inficiare le liste d'attese generali.

L'organizzazione "standard" più comune del follow-up è di tipo aspecifico, ovvero attraverso la programmazione di controlli ed esami indipendentemente dalla sede del tumore, dallo stadio al momento della

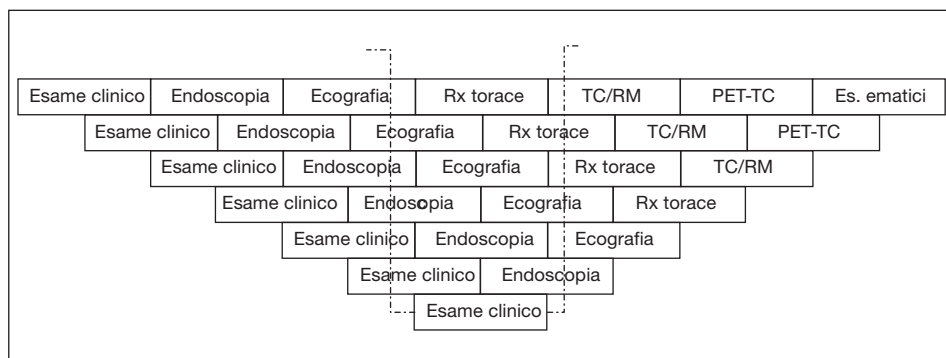


Fig. 1: Struttura a piramide rovesciata. Aumentando l'esecuzione di test diagnostici nel follow-up oncologico non aumenta proporzionalmente la sopravvivenza, che varia solo di poco (linee tratteggiate).

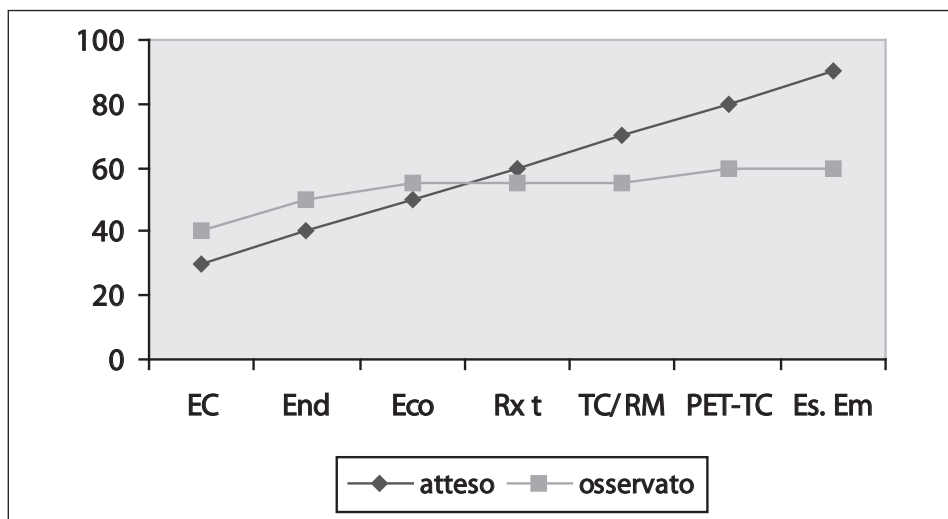


Fig. 2: L'andamento atteso è di tipo lineare ovvero aumento della percentuale di sopravvivenza all'aumentare dei test diagnostici. In realtà l'andamento osservato mostra un rapido instaurarsi di un plateau della curva, ovvero non sono osservabili significativi miglioramenti della sopravvivenza implementando la batteria dei test diagnostici.

diagnosi, dal tipo di trattamento effettuato, dalle comorbidità e talvolta anche indipendentemente dalle finalità del trattamento (curativo o palliativo).

Una prima variante nell'organizzazione del follow-up può essere centrata sulla sede del tumore:

- un percorso organizzativo standard aspecifico per tutti i tipi di tumore;
- un percorso differenziato in funzione della sede del tumore primitivo (esempio: tumori cavo orale e orofaringe indirizzati negli Ambulatori di 1° livello con equipaggiamento strumentale tradizionale, tumori della laringe e ipofaringe inviati direttamente in Ambulatori di Videoendoscopia).

Riteniamo però, nell'ottica dell'ottimizzazione delle risorse, che il percorso organizzativo debba essere "*paziente-centrato*": infatti la differenziazione principale dei pazienti si deve basare sul rischio di recidive o di seconde primitività.

Si possono definire 3 gradi di rischio:

- pazienti a basso rischio,
- pazienti a medio rischio,
- pazienti ad alto rischio.

Sicuramente il fattore principale che determina il rischio è lo stadio pre-trattamento; altri fattori da considerare sono: età, comorbidità, perseveranza nelle abitudini voluttuarie errate (fumo e alcool).

Un altro elemento distintivo è il criterio diagnostico di guarigione, individuando pazienti guaribili, pazienti curabili ma non guaribili e pazienti con prognosi infausta.

In ogni Regione è possibile individuare Centri Oncologici Testa e Collo di riferimento che solitamente fanno capo alle Strutture Operative Complesse (SOC) di Otorinolaringoiatria: sarebbe comunque auspicabile che ogni Centro Oncologico Testa e Collo (COTC) sia situato in realtà ospedaliera dove oltre ad una U.O. complessa di Otorinolaringoiatria siano presenti anche Radioterapia ed Oncologia.

Ogni COTC di riferimento prende in carico il paziente con tumore testa e collo e organizza tutte le fasi di cura: diagnosi-stadiazione, trattamento e follow-up. Il percorso del follow-up paziente-centrato deve essere organizzato in base alle proprie risorse disponibili (personale medico e infermieristico, ore di attività ambulatoriale, dotazione strumentale degli ambulatori...).

I COTC possono avvalersi anche della collaborazione degli Ambulatori ORL dei Distretti Sanitari della ASL dove i pazienti sono residenti: per esempio, i pazienti a basso rischio e i controlli dal 3° anno di follow-up in poi potrebbero essere seguiti dagli Specialisti ORL del Territorio.

Da quanto sopra esposto in linea generale si può ritenere che l'organizzazione del follow-up preveda controlli almeno con cadenza mensile nel 1° anno e bimestrale nel 2° anno di follow-up per i pazienti a medio-alto rischio, con ecografie del collo per il controllo di N almeno ogni 6 mesi nello stesso periodo. Per i pazienti a basso rischio i controlli possono essere più diradati nel tempo con esami di *imaging* richiesti solo alla "*demand*".

Per i pazienti curabili ma non guaribili e soprattutto per i pazienti con prognosi infausta, per i quali verosimilmente è stato prospettato solo un trattamento palliativo, occorre organizzare un PDTA più complesso, che preveda controlli clinici mirati essenzialmente al trattamento di supporto che consenta il controllo della sintomatologia algica e l'adeguato apporto nutrizionale, nonché deve essere attuabile una tempestiva ospedalizzazione nel caso di comparsa di grave sintomatologia come dispnea e disfagia assoluta per gli eventuali adeguati e rapidi trattamenti chirurgici e/o medici. Nell'ambito dell'organizzazione del follow-up occorre stabilire anche dei percorsi "privilegiati" con i Servizi di Diagnostica, in particolare con la Radiologia, affinché, nel sospetto di una recidiva o seconda primitività, un esame strumentale venga eseguito in tempi adeguatamente rapidi.

A tal uopo ogni COTC deve valutare la propria performance, ovvero deve essere in grado di valutare il proprio pool di pazienti immessi nel

follow-up scegliendo ad esempio un indicatore semplice: numero di pazienti in follow-up per anno.

Del proprio pool di pazienti occorre stimare la percentuale di possibili recidive e di seconde primitività in modo da prevedere quanti esami di imaging sono necessari in un anno; a questo numero va aggiunta una quota di esami programmabili (ecografie del collo per controllo di N; TC per controllo della lesione dopo chemioterapia e/o radioterapia). In questo modo è possibile contrattare con i Servizi di Radiodiagnostica un numero di appuntamenti riservati, sveltendo i tempi diagnostici e non inficiando le liste d'attesa.

Analisi dei costi

Come già più volte ricordato, l'assenza di trial clinici non consente di eseguire una reale analisi di costo-efficacia. Già 15 anni fa nella realtà statunitense era stata presa in considerazione l'analisi dei costi della sorveglianza post-trattamento dei pazienti affetti da tumori testa e collo, valutando dati addirittura ancor più antecedenti³: ovviamente aumentare l'esecuzione dei test diagnostici incide proporzionalmente sui costi; l'assenza di dati concreti sul miglioramento della sopravvivenza con l'aumentare dei test diagnostici ha fatto sì che l'atteggiamento della politica sanitaria, in un'ottica di *health technology assessment*, sia quello "minimalista", ovvero indagini mirate e razionalizzate per ottenere lo stesso risultato con costi più contenuti.

Le percentuali di sopravvivenza globale e specifica osservabili attualmente in Italia, rispecchiano sostanzialmente i risultati del follow-up come è ora organizzato, che mediamente è di tipo aspecifico, non centrato sulla malattia o sul paziente, con visite seriali programmate.

Lo stato attuale può essere pertanto considerato lo "standard di riferimento". L'introduzione di nuovi percorsi organizzativi paziente-centrati con l'obiettivo di ottimizzare le risorse e contenere i costi prevedibilmente non dovrebbe comportare uno scostamento negativo dallo standard di riferimento.

Il mantenimento dei tassi di sopravvivenza con un'organizzazione di PDTA più efficace costituirebbe un ottimo risultato in termini di spesa sanitaria; ovviamente per organizzare ciò occorrerebbero lunghi studi osservazionali prospettici multicentrici.

Applicabilità dei PDTA

Organizzare dei percorsi diagnostici e di prevenzione come il follow-up oncologico integrato tra più strutture è condizione necessaria, ma non

sufficiente; occorre anche che questo percorso sia facilmente fruibile dall'utenza non solo nel contesto "intra-sanitario", ma che possa anche accedervi dal contesto "extra-sanitario".

A questo proposito è indispensabile coinvolgere i *caregivers*, i Medici di Medicina Generale (MMG) nonché i Servizi Sociali. Stabilita una rete funzionale tra il COTC di riferimento, i Servizi di Diagnostica e la Specialistica Ambulatoriale, un paziente a basso rischio e sufficientemente autonomo può facilmente usufruire del percorso di sorveglianza per lui programmato. I pazienti ad alto rischio e non del tutto autonomi possono pericolosamente "disertare" il follow-up, soprattutto se, per particolari esigenze diagnostiche, devono raggiungere il COTC distante dal loro domicilio. Pertanto nella programmazione del PDTA è importante accertarsi della collaborazione dei familiari (*caregivers*) quando presenti. Per le persone più indigenti è indispensabile coinvolgere il MMG, l'assistenza infermieristica territoriale e i Servizi Sociali affinché anche per loro sia garantito un regolare follow-up.

Follow-up "a breve termine" per proseguimento cure

L'organizzazione del proseguimento delle cure per i pazienti chirurgici presso il loro domicilio, subito dopo la dimissione ospedaliera, è impropriamente un follow-up in quanto non è previsto un piano diagnostico-preventivo, ma piuttosto un piano di cura vero e proprio. Tale piano curativo è costituito principalmente dalla decannulazione con chiusura del tracheostoma, dalla riabilitazione della deglutizione e fonatoria, laddove necessaria.

Un'esperienza statunitense ha dimostrato che una deospedalizzazione precoce, demandando il completamento della cura alle strutture extra-ospedaliere, ha comportato una riduzione dei costi e un miglioramento della qualità di cura osservando in particolare una riduzione delle polmoniti nosocomiali⁵. Questo tipo di percorso prevede necessariamente una stretta integrazione tra Ospedale e Territorio: ciò consentirebbe sì la riduzione della degenza, ma implicherebbe un progetto di educazione dei pazienti e dei familiari e una implementazione delle competenze e professionalità dei sanitari che operano sul Territorio.

Nella realtà italiana purtroppo gran parte dell'organizzazione sanitaria è demandata ai Piani Sociosanitari Regionali con significative differenze di performance tra le varie Regioni e con differenze anche nell'ambito della stessa Regione tra le varie Aziende Sanitarie Locali per cui questo tipo di organizzazione al momento non sembra attuabile.

Conclusioni

Appare oggi meno adatta ad una politica sanitaria di contenimento dei costi un programma di follow-up aspecifico con visite e indagini seriate uguale per tutti i pazienti oncologici: risulta più razionale istituire dei percorsi di follow-up centrati sul paziente in modo da differenziare i programmi di controllo in funzione del rischio oncologico (recidive loco regionali o seconde primitività).

- I Centri Oncologici Testa e Collo di riferimento devono farsi carico del paziente e istituire una rete funzionale con altre strutture sia Ospedaliere (Servizi di Diagnostica) che extra-Ospedaliere (Specialistica Ambulatoriale Territoriale, MMG, Servizi Sociali, Infermieristica territoriale) in modo che il processo di controllo per ogni paziente oncologico sia facilmente usufruibile, rapido ed efficace.
- Sono inoltre necessari studi osservazionali prospettici affinché si possa affermare quale PDTA possa essere ritenuto più efficace in termini di risultati clinici e di contenimento della spesa sanitaria.

Bibliografia

1. Balduzzi R. *L'appropriatezza in sanità, il quadro di riferimento legislativo*. In Falcitelli N., Trabucchi M., Vanara F. *Rapporto Sanità 2004. L'appropriatezza in sanità: uno strumento per migliorare la pratica clinica*. Ed. Il Mulino, Bologna, 2004.
2. Morton RP, Hay KD, Macann A. *On completion of curative treatment of head and neck cancer: why follow up?* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004;12:142-6.
3. Virgo KS, Paniello RC, Johnson FE. *Costs of posttreatment surveillance for patients with upper aerodigestive tract cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:564-72.
4. Manikantan K, Dwivedi RC, Sayed SI, et al. *Current concepts of surveillance and its significance in head and neck cancer*. Ann R Coll Surg Engl 2011;93:576-82.
5. Gendrom KM, Lai SY, Weinstein GS, et al. *Clinical Care Pathway for Head and Neck Cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:258-62.

**ASPETTI E PROBLEMI MEDICO LEGALI
DEL FOLLOW-UP ONCOLOGICO TESTA E COLLO**

A. Sabot, C. Moreschi

Nell'ambito dell'oncologia medica, alla diagnosi ed alle prime cure, subentra la fase definita di follow-up, termine usato per indicare la serie di controlli a cui viene sottoposto un paziente in seguito a terapie mediche e/o chirurgiche.

Lo scopo del follow-up è quello di individuare precocemente eventuali recidive locali e/o localizzazioni secondarie; nel contempo è anche condotto al fine di monitorare lo stato di salute del soggetto, che nel caso di alcuni tumori si estende alla corretta gestione della terapia ormonale, monitorare la possibile insorgenza di complicanze post-operatorie o post-radioterapiche (come ad esempio danni alla tiroide nei tumori del rino-faringe) e monitorare l'evoluzione di metastasi già presenti al momento della diagnosi.

La stadiazione TNM della neoplasia consente di predire efficacemente il rischio di mortalità tumore-specifica; è lo stesso rischio di recidiva o mortalità di malattia che guida e modula la costruzione di un follow-up, in particolare in riferimento alla sua modalità ed intensità, permettendo così una corretta personalizzazione del monitoraggio ed un rispetto del tempo.

Elementi che compongono il follow-up sono rappresentati dalla visita medica di controllo otorinolaringoiatrica ed oncologica, da controlli ematochimici (estesi alla ricerca/dosaggio di eventuali markers tumorali), controlli ecografici e, a seconda del rischio, dall'utilizzo di indagini strumentali più o meno invasive fino all'esecuzione di procedure endoscopiche e/o biotiche.

Fondamentale all'interno di questo percorso è il tipo di informazione che il medico, o più spesso i medici che in equipe seguono il paziente, devono trasmettere. Sono infatti numerose le problematiche etiche e deontologiche che la malattia neoplastica desta e che devono essere sempre presenti nell'assistenza di un tale malato. In un tale percorso si vedono infatti esaltati quei principi deontologici della informazione su una malattia a prognosi infausta, del rapporto con i familiari, della informazione sui trattamenti terapeutici che potrebbero rendersi nuovamente necessari, nel rispetto della dignità del paziente in ogni sua scelta, fino anche alla sperimentazione clinica.

Il Codice di Deontologia Medica si sofferma ad elencare le norme di comportamento da tenere nel rapporto medico-paziente neoplastico. Esso

infatti ha inserito, all'interno della dovuta informazione, quella cautela verso chi è affetto da patologia a prognosi negativa; l'art. 33 è chiaro al riguardo quando, laddove al generico obbligo di informare su prognosi, alternative terapeutiche ed altro, si aggiunge espressamente l'obbligo di essere prudenti "usando terminologie non traumatizzanti e senza escludere elementi di speranza" sulla diagnosi di malattie a prognosi grave o infausta. È inoltre rispettato il diritto del malato a non essere informato sulle proprie condizioni di salute, diritto che deve essere espressamente richiesto, potendo anche delegare a terzi quella informazione che spetterebbe al diretto interessato.

Spesso, nell'ambito oncologico, si tende a favorire una informazione che, seppur limitata alla fase iniziale, è rivolta ai familiari del paziente; il sanitario è tuttavia tenuto a richiedere al diretto interessato un preventivo ed esplicito consenso all'informazione a terzi, potendo anche suggerire di individuare espressamente quelle figure familiari, ma anche extrafamiliari, a cui poter dare comunicazioni sulla diagnosi e sulla evoluzione della malattia. In assenza di tale dichiarazione da parte del paziente, qualora l'informazione venisse comunque data a soggetti non autorizzati, si verifica una violazione del segreto professionale (art. 622 cp), reato che si configura nel caso di rivelazione in assenza di consenso e di giusta causa da quale derivi, o possa derivarne, un danno al paziente. Oltre a ciò si viene a verificare una violazione della dovuta riservatezza, tutelata non solo dal Codice di Deontologia Medica ma anche dalla legge sulla privacy (D.lgs 196/2003), che si impone non solo a tutela della dignità del paziente ma anche di eventuali interessi contrastanti e non inerenti la salute stessa.

Durante il follow-up, qualora si evidenziasse una possibile ripresa della malattia, sarà necessario fornire nuovamente la dovuta informazione sulle scelte terapeutiche da effettuare al fine di ottenere il consenso a tali atti che lo stesso paziente potrebbe consapevolmente rifiutare o decidere di effettuare in altra sede. È infatti prevista non solo dal Codice deontologico ma soprattutto dalla più attuale giurisprudenza, che l'informazione sulle alternative terapeutiche venga estesa anche alle dotazioni della struttura in cui il professionista opera, permettendo al paziente di decidere se effettuare atti/terapie in sedi diverse. In taluni casi, potrebbe essere necessario anche proporre al paziente di essere inserito in un percorso sperimentale, farmacologico o meno. È inutile ribadire che il Codice Deontologico stesso, oltre al rigoroso riferimento al consenso espresso per iscritto ed acquisito dopo corretta ed ampia informazione, vincola il sanitario ad una sperimentazione disciplinata dalle norme che prevedono un preventivo parere espresso da un Comitato Etico, il quale renderà lecita la sperimentazione, dopo aver avuto conoscenza della razionalità e

dei presupposti scientifici del trattamento, nel rispetto del principio invalicabile che “il malato non potrà essere deliberatamente privato dei consolidati mezzi diagnostici e terapeutici indispensabili al mantenimento e/o al ripristino dello stato di salute” (art. 49 CdM). Durante il percorso, il paziente capace potrebbe decidere di interrompere il follow-up e/o non sottoporsi ad ulteriori terapie; anche in tale caso, dopo aver dato una esaustiva informazione sulle possibili conseguenze di tale scelta, il medico sarà tenuto a rispettare la decisione del paziente, documentando in maniera completa sulla cartella clinica l’informazione fornita.

Nell’eventualità in cui vi siano figure giuridicamente preposte a protezione del paziente, come nel caso di soggetti interdetti o sottoposti ad amministrazione di sostegno, queste devono essere coinvolte essendo loro le persone autorizzate ad esprimere il consenso, ma deve essere comunque presente una informazione al paziente tesa all’ottenimento della sua partecipazione al percorso di cura. Qualora vi siano delle opinioni discordanti tra medico e tutore/amministratore di sostegno, per cui il sanitario ritenga che venga messa in pericolo la salute del proprio paziente, questo si può rivolgere direttamente al giudice tutelare.

All’interno di un percorso di follow-up sono numerose le problematiche medico legali che possono insorgere e che possono configurare delle ipotesi di responsabilità professionale.

Sotto il profilo della comunicazione/informazione al paziente, questa si estende, come sopra descritto, a tutte le fasi, dalla diagnosi alla evoluzione, alla prognosi, terapie, esami strumentali, ad eventuali risultanze positive nel follow-up per patologia oncologica, programmi di sperimentazione o utilizzo di farmaci off label. Nel tempo, la giurisprudenza ha assegnato all’informazione ed al relativo consenso un importante significato, tanto da configurare un danno, laddove dimostrato il difetto, che esula da quello alla salute in quanto integra una lesione di un diritto costituzionalmente garantito e rappresentato dalla libertà individuale. La dimostrata carente e non corretta informazione sotto il profilo penale può integrare il delitto di violenza privata (art. 610 c.p.) mentre in ambito civile potrebbe dar luogo, in via teorica, ad un risarcimento autonomo ed indipendente dall’esito della prestazione sanitaria. Il consenso si deve estendere anche al possibile coinvolgimento di figure diverse da quella del paziente; l’informazione data a terzi in assenza di un esplicito consenso integra anch’esso un’ipotesi di violazione del segreto professionale e della privacy che può essere penalmente e civilmente perseguita. Come sopra già descritto, la costruzione di un follow-up, seppur personalizzata, si fonda sul rischio di mortalità e recidiva della malattia neoplastica. Sono infatti le evidenze scientifiche che guidano la scelta dei tempi, delle modalità con cui effettuare tale percorso. Tali evidenze non possono

che provenire dalle società scientifiche, dalla letteratura stessa e quindi da linee guida o protocolli.

Le linee guida costituiscono, secondo comune definizione, “raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni scientifiche, al fine di aiutare medici e pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”. Nel diritto penale tali linee guida vengono in modo concorde riconosciute come importanti criteri di valutazione della colpa del sanitario; ma nello stesso tempo è stato in più occasioni affermato che, per un verso l’osservanza rigorosa delle linee guida non è in ogni caso ragione sufficiente per una esenzione di responsabilità (potendo venire in gioco situazioni concrete caratterizzate da circostanze peculiari tali da rendere necessario discostarsi dalle linee guida codificate per ipotesi simili); e per un altro verso, che il mancato rispetto delle linee guida non è prova automatica di una condotta colposa (potendo essere il migliore modo per assicurare una efficace tutela della salute del paziente alla luce delle particolarità dello specifico quadro clinico). In ogni caso va comunque riconosciuto che l’ingresso delle linee guida nel dibattito sui criteri ai quali ancorare la valutazione della condotta colposa ha determinato un progressivo ridimensionamento dei margini di discrezionalità nell’accertamento dell’imperizia. Sotto il profilo della responsabilità medica in ambito penale, la rilevanza delle linee guida è stata ribadita dalla recente legge Balduzzi (d.l. 13 settembre 2012, n. 158, convertito in legge 8 novembre 2012, n. 189) che, nell’articolo 3 comma 1, stabilisce testualmente: “l’esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l’obbligo di cui all’articolo 2043 del codice civile. Il giudice, anche nella determinazione del risarcimento del danno, tiene debitamente conto della condotta di cui al primo periodo”. La norma esclude la rilevanza penale delle condotte dei medici connotate da colpa lieve, che si collochino all’interno dell’area segnata da linee guida o da virtuose pratiche mediche, purché esse siano accreditate dalla comunità scientifica; quindi, in sintesi, reintroduce (o introduce) nel diritto penale, sia pure con esclusivo riferimento agli esercenti la professione sanitaria, il concetto di colpa lieve che, secondo la ormai consolidata giurisprudenza della Corte di Cassazione, non avrebbe potuto trovare applicazione nelle ipotesi di colpa professionale, neppure limitatamente ai casi in cui “la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà”. Anche prima della legge Balduzzi, la giurisprudenza appariva orientata ad attribuire alle linee guida un valore meramente orientativo del giudizio, per cui discostarsi o conformarsi alle linee guida integrava una scelta del

medico che il giudice reputava di per sé sola insufficiente per giungere a un verdetto di assenza o di affermazione della responsabilità. La Suprema Corte di Cassazione, dopo un'approfondita analisi delle discipline concernente le linee guida, ha affermato che "alla stregua della nuova legge le linee guida accreditate operano come direttiva scientifica per l'esercente le professioni sanitarie; e la loro osservanza costituisce uno scudo protettivo contro istanze punitive che non trovino la loro giustificazione nella necessità di sanzionare penalmente errori gravi commessi nel processo di adeguamento del sapere codificato alle peculiarità contingenti". Tuttavia, l'articolo 3, della legge n. 189 del 2012 in esame, presenta due aspetti di criticità, nei quali potrebbero ravvisarsi possibili profili di incostituzionalità: il primo di tali aspetti è conseguente al fatto che la sfera operativa dell'intervento di riforma è limitata alla categoria degli operatori sanitari e la peculiarità dell'attività medica non sembra costituire di per sé sola una ragione sufficiente a legittimare una eccezione in tema di responsabilità colposa. Il secondo è costituito dall'elevato grado di indeterminatezza della norma che, da un canto, non fornisce i parametri di giudizio in base ai quali valutare i crismi di "scientificità" delle linee guida e delle buone pratiche, e dall'altro, non fa il minimo cenno ai criteri valutativi secondo cui ricostruire il concetto di colpa grave, che rimane indefinito e, come tale, suscettibile di oscillare tra la dimensione soggettiva e quella oggettiva, nonché tra negligenza, imprudenza ed imperizia. Sia in ambito penale che civile, a prescindere dall'applicazione o meno di linee guida, all'interno del percorso di follow-up, in considerazione delle finalità che lo stesso di prefigge, si potrebbe incorrere in ipotesi di responsabilità in caso di ritardo diagnostico o omessa diagnosi, qualora vi fosse ripresa di malattia. A volte infatti trascorrono lunghi tempi per l'esecuzione di indagini anche per i limiti stessi dell'organizzazione sanitaria. Un cattivo impiego delle risorse vede chiamare in causa una responsabilità gestionale che coinvolge il dirigente responsabile di una struttura, anche se sul piano penale questa risulta difficilmente configurabile, visto il criterio di certezza processuale necessario ad emettere la sentenza.

Il ritardo si vede poi configurabile nella fase diagnostica per un errore medico, ovviamente con responsabilità differenziate a seconda del momento in cui viene a realizzarsi, come ad esempio in caso di imperizia o imprudenza o negligenza che integrino un comportamento colposo del sanitario che ha davanti a sé un quadro clinico anche solo sospetto, oppure potrebbe essere chiamata in causa una imperizia qualora eseguito l'accertamento, sia esso clinico, citologico, istologico, radiologico o laboratoristico, il risultato venga erroneamente interpretato. In tutti questi momenti l'errore non costituisce sempre un elemento configurante

comportamento colposo, esistono infatti situazioni borderline di assai difficile, o di altamente dubbia interpretazione, situazioni che meritano ulteriori indagini, anche avvalendosi di centri a più alta specializzazione. È inoltre importante differenziare il ritardo diagnostico dalla omessa diagnosi; nel concetto stesso di ritardo è insito un comportamento sanitario “lacunoso” che determina uno spostamento nel tempo di una diagnosi possibile a porsi preventivamente. Un tale ritardo, per essere considerato rilevante a fini giuridici, è necessario che si protragga per un tempo idoneo a produrre un danno ed in ambito neoplastico può essere difficile provarlo. In riferimento all’idoneità del danno ci si rifà nel giudizio solitamente alle statistiche oncologiche, anche se il giudizio prognostico può essere estremamente variabile a seconda del tipo, stadio e grado del tumore. È doveroso inoltre segnalare come rientri in una ottimale gestione clinica delle patologie oncologiche, e quindi nell’ambito della responsabilità, lo scadenzare il periodico controllo, provvedendo ad assumersi l’onere di riconvocare il malato alle scadenze previste estendendo la sensibilizzazione anche al medico di medicina generale nel controllo dei sintomi che potrebbero imporre modifiche al protocollo programmato.

Sinteticamente, si potranno pertanto riconoscere ipotesi di responsabilità nel ritardo o omessa diagnosi di ripresa di malattia dovute ad errore colposo che possono coinvolgere diverse figure nel percorso di follow-up. In penale si potrebbero configurare diverse ipotesi di reato (come ad es. omicidio colposo, lesioni personali), ed in tale eventualità al fine di ottenere una sentenza di condanna il grado di probabilità con cui l’errore colposo ha determinato il danno, deve raggiungere quella di “oltre ogni ragionevole dubbio” o di certezza processuale. In ambito civile, sempre nel rispetto di una indispensabile e comprovata causalità da ricercare con un criterio del “più probabile che non”, il comportamento colposo può determinare un danno alla salute, sia riguardo all’effettivo peggioramento della prognosi, sia in riferimento ad un danno psichico ad esso collegato.

Tuttavia, in ambito civile e soprattutto in riferimento alla patologia neoplastica, il Bargagna scriveva che “nella maggior parte dei casi le neoplasie maligne danno luogo a malattia persistente nel tempo nella quale risaltano le sofferenze tanto fisiche quanto psichiche, senza che sia possibile individuare l’ingresso nella fase dei cosiddetti esiti prima che giunga l’exitus”, ed ancora “si prospetta quale soluzione più razionale una particolare “temporanea” in effetti quando si giunge al decesso...potrebbe essersi verificato un danno alla salute transitorio... qualificabile come sopravvivenza”.

Il danno da perdita di chance riveste un ruolo di rilievo nell’ambito dei giudizi sulla responsabilità in tema oncologico, proponendosi come punto di

riferimento in relazione a fattispecie in cui non sia prospettabile una relazione causale diretta tra la condotta e la mancanza del risultato sperato, ma sia comunque stata negata al danneggiato (paziente) la possibilità, a seguito di un comportamento colposo, di intraprendere un tentativo, seppur senza la sicurezza di ottenere un esito favorevole. Secondo la giurisprudenza in merito, nella perdita di chance l'oggetto della lesione non è più la vita o l'integrità psicofisica del danneggiato, bensì la speranza, la possibilità di accedere ad un tentativo, ad una strada, che probabilmente non avrebbe condotto ad un risultato diverso, ma che a livello di possibilità era pur sempre sussistente e di cui il paziente è stato privato. Nel caso di condotta omissiva del medico, perché si possa trasferire la problematica nel capitolo della perdita di chance devono sussistere determinati presupposti: dobbiamo trovarci di fronte al bene salute o vita originariamente in pericolo, altrimenti non avrebbe senso parlare di chance di guarigione o di sopravvivenza, e vi è poi il requisito a carattere negativo che consiste nel mancato raggiungimento della prova di sussistenza del nesso casuale tra condotta e carenza di risultato (guarigione). Se riconosciuto il nesso causale tra condotta e perdita di chance, ovvero che un comportamento diverso avrebbe posto il paziente in una condizione di tentare un approccio curativo che gli avrebbe consentito di sopravvivere, comunque per un certo periodo di tempo maggiore di quello realizzatosi, il giudice riconoscerà il valore risarcitorio da attribuirsi alla perdita di chance in via equitativa.

Riassumendo, come abbiamo più volte sottolineato, il percorso di follow-up oncologico si compone di diverse fasi (dalla visita medica fino all'effettuazione di controlli laboratoristici, strumentali e procedure endoscopiche o biottiche), di cui ogni sanitario è responsabile singolarmente per quanto di propria competenza. Si deve tuttavia tenere conto della responsabilità d'equipe, soprattutto nel caso del paziente oncologico che viene ordinariamente seguito da un gruppo multidisciplinare. In tali casi l'elemento caratterizzante il rapporto di collaborazione professionale è quello dell'affidamento che ciascuno dei membri presta nei confronti del diligente adempimento degli altri. "Nel caso di cooperazione multidisciplinare nell'attività medico-chirurgica, sia pure svolta non contestualmente, ogni sanitario, assumendo in quanto tale un obbligo di garanzia nei confronti del paziente, oltre che al rispetto dei canoni di diligenza e prudenza connessi alle specifiche mansioni svolte, non può esimersi dal conoscere e valutare l'attività precedente o contestuale svolta da un altro collega, e dal controllare la correttezza, ponendo rimedio agli eventuali errori altrui" (Cass. pen. Sez IV, 1 ottobre 1999).

In ogni fase è possibile che si verifichino degli errori che, qualora abbiano elementi riconoscibili di natura colposa e che abbiano determinato un

danno, possono configurare diverse ipotesi sia in ambito penale sia in ambito civile. Appare pertanto fondamentale rimarcare come l'informazione al paziente rappresenti una componente dell'atto medico e come sia determinante a corretta documentazione della varie fasi. La cartella clinica non solo rappresenta la fonte primaria di informazione e principale modalità di comunicazione tra professionisti, ma sotto il profilo giuridico rappresenta un atto di fede privilegiata, destinato cioè a provare fatti veritieri. La sua errata o non completa compilazione integra una presunzione di colpa e più precisamente "le omissioni imputabili al medico nella redazione della cartella clinica rilevano sia come figura sintomatica di inesatto adempimento per difetto di diligenza ...sia come nesso eziologico presunto..." (Cass. civ. Sez III, 26 gennaio 2010, n. 1538).

Bibliografia

- Buccelli C, Di Lorenzo P, Policino F. *Il consenso informato: aspetti medico-legali e riflessioni su possibili limiti in oncologia*. Med Leg Quad Cam 2002;XXVI n.3, 2002.
- Cataldi R, Matricardi C, Romanelli F, et al. *Responsabilità del medico e della struttura sanitaria dopo la riforma*. Maggioli Editore, Santarcangelo di Romagna (RN), 2010.
- Comitato Nazionale per la Bioetica – *Informazione e consenso all'atto medico*. Roma, 20 giugno 1992. Presidenza del Consiglio dei Ministri.
- Codice Civile, artt. 1176, 1218, 2043, 2236, 2230.
- Codice Penale, artt. 622, 610, 589, 590, 583.
- Cassazione Penale Sez IV, 1 ottobre 1999.
- Cassazione Civile Sez III, 26 gennaio 2010, n. 1538.
- Giusti G. *Trattato di Medicina Legale e scienze affini*. Vol VII e Vol VIII, Edizioni Cedam, 2005-2006.
- D.Lgs. n. 196/2003.
- FNOMCeO – Codice di Deontologia Medica, 2006.
- Legge n. 189 del 8 novembre 2012, conversione del D.l. 158/2012.
- Tribunale di Bari, Sez III, 18/3/2013.

torgraf■

Finito di stampare nel mese di Settembre 2013
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