

# AOOI

Associazione

Otorinolaringologi

Ospedalieri

Italiani

Presidente:  
CLAUDIO VICINI

**XXXVII Convegno Nazionale  
di Aggiornamento 2013**

LAMEZIA TERME • 18 - 19 ottobre

## **CARCINOMI OROFARINGEI, UPDATE 2013**

a cura di

**LUIGI BARZAN**

**CESARE MIANI**



**RELAZIONE UFFICIALE**







ASSOCIAZIONE  
OTORINOLARINGOLOGI  
OSPEDALIERI  
ITALIANI  
Presidente: CLAUDIO VICINI

# **CARCINOMI OROFARINGEI, UPDATE 2013**

a cura di

**LUIGI BARZAN**

**CESARE MIANI**

XXXVII Convegno Nazionale di Aggiornamento

LAMEZIA TERME • 18 - 19 OTTOBRE 2013

---

---



## PREFAZIONE

L'evoluzione della medicina moderna è governata nella grande maggioranza dei casi dagli sviluppi tecnologici dei presidi diagnostici e dei dispositivi chirurgici, oltre che, ovviamente dai progressi della farmacoterapia. Attorno a questa evoluzione si concentrano gli sforzi di Coloro che istituzionalmente, all'interno delle Società Scientifiche, hanno la responsabilità dell'aggiornamento. Talvolta, e certo più raramente, sono le patologie che mutano nel tempo, imponendo al consesso scientifico uno sforzo preliminare di lettura accurata dei mutati profili di malattie che in precedenza si erano dimostrate assai differenti. Questo è il caso paradigmatico del carcinoma dell'orofaringe, la cui patomorfosi negli ultimi 20 anni non ha però colto di sorpresa i più attenti Colleghi Oncologi Cervico-Facciali. Tumore in controtendenza per la sua crescente diffusione che taluni hanno voluto definire epidemica, non più tipico della terza età e di soggetti defedati, tabagisti ed alcolisti, ma sempre più diagnosticato in soggetti più giovani e privi di comorbidità, ha trovato il suo elemento base di evoluzione nella infezione da HPV, con tutte le relative implicazioni epidemiologiche, biologiche, diagnostiche e terapeutiche. Ovviamente attorno a questo mutato profilo comportamentale della neoplasia si sono progressivamente sviluppati nuovi filoni di ricerca clinica per differenti modalità di diagnosi di laboratorio, di chemio e radio terapia, di chirurgia mirata. Di questo tumultuoso, incessante, affascinante ma ancora incompleto panorama si sono fatti interpreti gli amici Barzan e Miani, a vantaggio di tutti i Colleghi AOOI, in questa preziosa e originalissima Relazione Ufficiale. In linea con il profilo personale dei due Autori principali (e di tutti i Co-Autori) si è sviluppata una trattazione che, senza alcuna retorica di circostanza, è risultata seria, precisa, minuziosa e rigorosa. Per tutti i Colleghi più "attempati", che sono cresciuti in un'era pre-HPV, questa Relazione Ufficiale è una occasione preziosa per rivedere le proprie cognizioni ed aggiornare le rispettive nozioni in maniera pratica, sintetica ed esaustiva. Per i giovani Specialisti che si affacciano ora alla pratica ORL oncologica questa Relazione Ufficiale è un ottimo punto di partenza, che sono certo fornirà spunti essenziali ma soprattutto quella sana curiosità di approfondimento e quell'entusiasmo allo studio che da sempre contraddistingue gli Otorinolaringoiatri Ospedalieri Italiani. Concludo prendendomi la libertà di contraddire, solo per una volta, uno dei Padri della medicina moderna: il parigino Jean-Martin Charcot, eminente neurofisiologo, impareggiabile neurologo. Uno dei suoi detti più celebri rimarca che "la malattia è sempre esistita e non

---

cambia; siamo noi che cambiamo quando riconosciamo ciò che in precedenza non conoscevamo”. La relazione di Barzan e Miani questa volta vi dimostrerà il contrario. La malattia può evolvere e cambiare, e senza conoscere questa dinamica noi correremmo il rischio di non riconoscerla pienamente in futuro. Buona lettura.

Claudio Vicini,  
Presidente A.O.O.I.



## AUTORI

### **Mohssen ANSARIN**

Divisione di Chirurgia Cervico Facciale  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

### **Gustavo BALDASSARRE**

Oncologia Sperimentale 2, Centro Riferimento Oncologico  
Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Aviano.

### **Luigi BARZAN**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

### **Barbara BELLETTI**

Oncologia Sperimentale 2, Centro Riferimento Oncologico  
Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Aviano.

### **Elisa BOTTURI**

UO di Radiodiagnostica 2, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche,  
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia  
Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia

### **Luca CALABRESE**

Divisione di Chirurgia Cervico Facciale  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

### **Erika CROSETTI**

SC di Otorinolaringoiatria  
Ospedale Martini, Torino

### **Adelaide ESPOSITO**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

### **Gianluca FADDA**

SCDU di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Oncologia,  
Università degli Studi di Torino  
Ospedale "S. Luigi Gonzaga", Orbassano, Torino

### **Marco FANTINI**

SCDU di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Oncologia,  
Università degli Studi di Torino  
Ospedale "S. Luigi Gonzaga", Orbassano, Torino

---

**Davide FARINA**

UO di Radiodiagnostica 2, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche,  
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia  
Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia

**Ignacio Javier FERNANDEZ**

SOC di Otorinolaringoiatria, Presidio Ospedaliero di San Vito al Tagliamento  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

**Giovanni FRANCHIN**

SOC di Radioterapia Oncologica  
Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

**Andrea FULCHERI**

SCDU di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Oncologia,  
Università degli Studi di Torino  
Ospedale "S. Luigi Gonzaga", Orbassano, Torino

**Carlo FURLAN**

SOC di Radioterapia Oncologica  
Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

**Gioacchino GIUGLIANO**

Divisione di Chirurgia Cervico Facciale  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**Carlo GOBITTI**

SOC di Radioterapia Oncologica  
Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

**Roberta GRANATA**

SSD di Oncologia Medica Tumori Testa & Collo  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

**Cesare GRANDI**

APSS Trento Dipartimento Neuroscienze  
SC di Otorinolaringoiatria  
Ospedale "S. Chiara", Trento

**Giuseppe GRANDO**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

**Lisa LICITRA**

SSD di Oncologia Medica Tumori Testa & Collo  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

**Valentina MANCIOCCO**

SOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale  
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

---

**Anna MARCONI**

UO di Radiodiagnostica 2, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia  
Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia

**Francesco MARGIOTTA**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

**Roberto MAROLDI**

UO di Radiodiagnostica 2, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia  
Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia

**Maria Angela MASSARO**

Divisione di Chirurgia Cervico Facciale  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**Cesare MIANI**

SOC di Otorinolaringoiatria, Presidio Ospedaliero di San Vito al Tagliamento  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

**Emilio MINATEL**

SOC di Radioterapia Oncologica  
Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

**Valentina MONTICONE**

SCDU di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino  
Ospedale "S. Luigi Gonzaga", Orbassano, Torino

**Raul PELLINI**

SOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale  
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

**Marco PIEMONTE**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

**Marco PIN**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

**Jerry POLESEL**

SOC di Epidemiologia e Biostatistica  
Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

**Marco RAVANELLI**

UO di Radiodiagnostica 2, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia  
Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia

---

---

**Maria Gabriella RUGIU**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

**Maria Gabriella SAVIGNANO**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

**Calogero SORTINO**

SOC di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

**Giuseppe SPRIANO**

SOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale  
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

**Giovanni SUCCO**

SCDU di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino  
Ospedale "S. Luigi Gonzaga", Orbassano, Torino

**Sandro SULFARO**

SOC di Anatomia e Istologia Patologica  
Azienda Ospedaliera "Santa Maria degli Angeli", Pordenone

**Renato TALAMINI**

SOC di Epidemiologia e Biostatistica  
Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

**Emanuela VACCHER**

SOC di Oncologia Medica  
Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

**Stefano ZORZI**

Divisione di Chirurgia Cervico Facciale  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

---

## INTRODUZIONE

Nel maggio 1990 Enrico de Campora presenta a Stresa la sua relazione ufficiale SIO "I tumori epiteliali maligni dell'orofaringe": sintesi organica ed analitica delle conoscenze scientifiche fino a lì raccolte sull'argomento. A distanza di 23 anni focalizziamo la nostra attenzione sugli aspetti che, da quella data in poi, sono emersi come novità dalla ricerca clinica e scientifica.

Il direttivo AOOI, cui vanno i nostri ringraziamenti, ha ritenuto di interesse per l'intera associazione che questo argomento potesse essere trattato in occasione del Convegno Nazionale di aggiornamento.

Nel nostro update 2013 dapprima si sottolineerà come si tratti di neoplasie con trend epidemiologici significativi, correlati non solo a fumo ed alcol, ma anche ad esposizione all'HPV.

Il Patologo ci spiegherà come sia possibile classificare questi tumori anche dal punto di vista molecolare, dato fondamentale in un approccio moderno, e ci dirà quali debbano essere le informazioni minime da richiedere in ogni esame istopatologico di biopsia o di specimen chirurgico.

Anche la diagnosi clinica ha fatto grandi passi: le nuove tecniche endoscopiche ad autofluorescenza ed enhancement ottico risultano estremamente utili sia in fase diagnostica che di follow-up, così come l'imaging radiologico che è sempre più preciso nella fase di stadiazione mentre si sta focalizzato la ricerca su nuovi biomarkers in grado di predire prognosi e risposta al trattamento.

Un capitolo a parte stato dedicato al problema dell'infezione da HPV e alla possibilità di identificare sottogruppi di pazienti a prognosi molto diversa, nella previsione di poter de-intensificare il trattamento nei gruppi a basso rischio, argomento ripreso nei capitoli sugli avanzamenti in campo chemio e radioterapico.

La parte sulla chirurgia del tumore primitivo tratta principalmente dettagli di indicazioni e tecniche, senza soffermarsi sulla mera descrizione di procedure che, per la maggioranza dei nostri colleghi, sono ben note e fanno ormai parte del bagaglio tecnico quotidiano.

Rilievo adeguato è dato alle tecniche chirurgiche endoscopiche e, per quanto riguarda il trattamento delle metastasi linfonodali, alle indicazioni degli svuotamenti selettivi del collo e alla possibilità di evitare svuotamenti "planned" sistematici.

I capitoli conclusivi trattano delle difficoltà di gestione delle tossicità e sequele dei trattamenti siano essi medici, chirurgici od integrati, e degli schemi più efficaci di follow-up.

---

---

Questa relazione ha quindi il dichiarato e, speriamo, riuscito intento di aggiornare e stimolare i Colleghi in una prospettiva di trattamento il più possibile individualizzato in modo che ciascuna persona riceva la miglior terapia in termini di prognosi e di ridotte sequele post trattamento e di conseguenza in termini di qualità di vita.

Un grato ringraziamento a tutti i Colleghi della nostra specialità e specialità affini che hanno entusiasticamente aderito e collaborato alla stesura di questa relazione.

Luigi Barzan  
Cesare Miani



## TREND EPIDEMIOLOGICO, FATTORI DI RISCHIO

R. TALAMINI, J. POLESEL

### INCIDENZA E MORTALITÀ

Nel mondo, i tumori della cavità orale e faringe sono al 14° posto tra i tumori più frequenti negli uomini e al 20° posto nelle donne<sup>1</sup>, con circa 108.600 nuovi casi/anno negli uomini (1,6% del totale dei tumori) e circa 28.000 nuovi casi/anno nelle donne (0,5% del totale). I tassi di incidenza standardizzati stimati sulla popolazione mondiale (ASR-W) sono di 2,7 casi per 100.000 uomini e di 0,7 casi per 100.000 donne. Nel 2008, i tumori della cavità orale e faringe hanno causato circa 75.500 morti negli uomini e 19.000 nelle donne.

In Italia, nello stesso periodo, i tumori della cavità orale e faringe sono stati per incidenza lo 0,7% del totale dei tumori negli uomini e lo 0,3% nelle donne, con circa 1.355 nuovi casi/anno (799 morti/anno) e circa 418 nuovi casi/anno (203 morti/anno) rispettivamente negli uomini e nelle donne<sup>1</sup>; posizionandosi al 20° e al 21° posto tra i tumori più frequenti, rispettivamente negli uomini e nelle donne.

Per quanto riguarda i trend di incidenza e di mortalità, i dati degli ultimi 10 anni nelle aree italiane coperte dai registri tumori, sono disponibili solo per l'insieme dei tumori delle vie aerodigestive superiori (VADS). L'analisi di questi trend espressi come "Annual Percentage Change" (APC), ha mostrato una riduzione significativa di incidenza e mortalità tra gli uomini (APC: -3,2% e -3,4% rispettivamente per incidenza e mortalità), mentre per le donne ha mostrato trend in aumento, anche se non significativi (APC: +1,4% e +1,4% rispettivamente per incidenza e mortalità)<sup>2</sup>.

*Nel mondo (2008) i tumori della cavità orale e faringe sono l'1,6% del totale dei tumori incidenti negli uomini e lo 0,5% nelle donne; sono al 14° e al 20° posto tra i tumori più frequenti, rispettivamente negli uomini e nelle donne.*

*In Italia (2008) i tumori della cavità orale e faringe sono lo 0,7% del totale dei tumori incidenti negli uomini e lo 0,3% nelle donne; sono al 20° e al 21° posto tra i tumori più frequenti negli uomini e nelle donne rispettivamente.*

*In Italia (1998-2005), per tutti i tumori delle vie aerodigestive superiori, i trend di incidenza e mortalità sono decrescenti per gli uomini (APC: -3,2% incidenza e -3,4% mortalità) e in aumento per le donne (APC: +1,4% incidenza e +1,4% mortalità).*

## FUMO DI TABACCO E CONSUMO DI BEVANDE ALCOLICHE

Entrambi questi fattori hanno un ruolo ben determinato ed importante nell'eziologia dei tumori del cavo-orale e faringe; è stato inoltre osservato un effetto di interazione di tipo più che moltiplicativo sul rischio di questi tumori.

### Fumo di tabacco

Il fumo di tabacco è stato riconosciuto, da molti anni, come il fattore di rischio più importante per i tumori della cavità orale e faringe. Questa associazione positiva è stata messa in evidenza attraverso numerosi studi epidemiologici (e.g., caso-controllo e di coorte). Dalla analisi di tutti gli studi pubblicati è possibile stimare che circa il 70% dei tumori del cavo-orale e faringe è dovuto al fumo di tabacco. Inoltre, tutti i risultati ottenuti supportano che la cessazione del fumo di tabacco e la cessazione del consumo di alcol protegge contro lo sviluppo dei tumori del cavo-orale e faringe.

Una dettagliata analisi di questi studi è stata condotta da un gruppo di lavoro internazionale coordinato dal International Agency for Research on Cancer (IARC, Lione, Francia), i cui risultati sono stati pubblicati nel 1985<sup>3</sup> e successivamente nel 2004<sup>4</sup>. Essi hanno messo in evidenza come i fumatori in confronto ai mai fumatori hanno un rischio di tumore della cavità orale e faringe compreso tra 1,5 e 4,9 negli studi di coorte, e compreso tra 3,0 e 12,0 negli studi caso-controllo. Entrambi gli studi hanno mostrato una associazione positiva tra i tumori della cavità orale e faringe ed il fumo, anche dopo aver aggiustato per i principali fattori di confondimento tra i quali il consumo di bevande alcoliche. Inoltre, il rischio nei fumatori aumentava all'aumentare del numero di sigarette fumate al giorno (effetto dose-risposta), con valori di rischio triplicati nei forti fumatori<sup>5,6</sup>.

Molti lavori scientifici hanno evidenziato come smettere di fumare riduce il rischio di tumori della cavità orale e faringe<sup>4</sup>; questa riduzione è stata valutata tra 16-85%. La grande variabilità nella percentuale di riduzione è dovuta a diverse ragioni: (a) numerosità del campione; (b) impossibilità di aggiustare i rischi del fumo per il consumo di bevande alcoliche; (c) non omogeneità della sede del tumore tra gli studi.

Recentemente, è stato pubblicato un lavoro di un consorzio di studi, International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE), che ha analizzato nel dettaglio la cessazione sia del fumo di tabacco che del consumo di bevande alcoliche<sup>7</sup>. Si tratta di una pool analisi di 17 studi sulla cessazione del fumo di tabacco (12.040 casi e 16.884 controlli) e di 13 studi sulla cessazione del consumo di alcol (9.167 casi e 12.593 controlli). In confronto ai fumatori, gli ex-fumatori che hanno smesso di fumare da 1-4 anni hanno un rischio ridotto di 0,70 (95% intervallo di confidenza – IC: 0,61-0,81), e dopo ≥20 anni di 0,23 (95% IC: 0,18-0,31), che raggiunge il livello di rischio dei mai fumatori. Allo stesso modo gli

---

autori hanno trovato una riduzione del rischio negli ex-bevitori da più 20 anni (rischio=0,60; 95% IC: 0,40-0,89) in confronto ai correnti bevitori, che raggiunge così il livello dei mai-bevitori.

Il rischio di tumori del cavo-orale e faringe è da attribuirsi al grande numero di sostanze cancerogene presenti nel fumo di sigaretta, come il 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanone (NNK) una delle N-nitrosamine cancerogene più frequenti nel fumo di sigaretta. La bassa capacità di riparazione del danno al DNA, indotto da NNK, è molto probabilmente il meccanismo che favorisce l'insorgenza dei tumori del cavo orale e faringe.

### **Bevande alcoliche**

L'associazione tra consumo di bevande alcoliche (alcol) e aumento di rischio di tumori della cavità orale e faringe, e più in generale dei tumori della vie aerodigestive superiori, è stata messa in evidenza da più di trenta anni. In questi ultimi anni, molti lavori scientifici hanno confermato questa associazione positiva<sup>8,9,10,11</sup>. In particolare, nello studio di Boffetta et al (2006)<sup>9</sup> gli autori hanno stimato che più del 30% di tutti i tumori della cavità orale e faringe nel mondo è da attribuire al consumo di alcol.

Recentemente sono state pubblicate due grandi meta-analisi che includevano più di 30 studi con circa 14.000 casi<sup>12,13</sup> e una meta-analisi che includeva 49 studi con circa 18.000 casi<sup>14</sup>. Gli autori delle prime due meta-analisi hanno trovato una relazione dose-risposta tra il consumo di alcol e rischio di tumori della cavità orale e faringe (aumento del rischio relativo-RR-da 1,29 per consumo di 10 g/die di etanolo a 13,02 per consumo di 125 g/die di etanolo), con un più alto RR di carcinoma della faringe in confronto alle altre sedi tumorali per elevati consumi di alcol<sup>13</sup>. In un successivo lavoro di Turati et al (2013)<sup>14</sup>, gli autori hanno trovato che tra i mai fumatori il RR era di 1,32 (95% IC: 1,05-1,67) per i moderati bevitori e di 2,54 (95% IC: 1,80-3,58) per i forti bevitori, mentre tra i fumatori i rischi corrispondenti erano più elevati: 2,92 (95% IC: 2,31-3,70) e 6,32 (95% IC: 5,05-7,90) rispettivamente. Questi risultati suggeriscono che il consumo di alcol aumenta il rischio di tumori della cavità orale e faringe anche in assenza del fumo di tabacco. L'associazione tra alcol e rischio di tumori della cavità orale e faringe è significativamente più debole nei mai fumatori che nei fumatori, specialmente se forti bevitori, suggerendo che l'alcol può interagire con il fumo aumentando ulteriormente il rischio di tumori della cavità orale e faringe, con un modello di interazione più che moltiplicativo<sup>15</sup>.

L'interazione tra alcol e tabacco è stata esaminata in molti studi, la maggior parte dei quali ha trovato che i soggetti che sono forti bevitori e forti fumatori hanno un rischio di tumori della cavità orale e faringe più elevato di circa 30-volte rispetto a quello di un modello additivo<sup>15,16,17,18,19,20</sup>. Inoltre, una recente pubblicazione del consorzio di studi internazionale INHANCE<sup>21</sup> ha analizzato i dati originali di 15 studi caso-controllo con più di 9.000 casi e

---

14.000 controlli, confermando che l'effetto congiunto del fumo di tabacco e del consumo di alcol sul rischio di tumori della cavità orale e faringe è di tipo moltiplicativo. Gli autori hanno calcolato che il rischio attribuibile di popolazione (RAP) per il tabacco e l'alcol era del 72% (95% IC: 61%–79%) per tutti i tumori del capo-collo; di questi tumori il 4% era dovuto al solo consumo di alcol, il 33% era dovuto al solo fumo di tabacco. Inoltre che il RAP era diverso per le sottosedi del tumore (RAP: 64% per cavo-orale, 72% faringe, 89% per la laringe), per sesso (RAP: 74% per uomini, 57% per donne), per età (RAP: 33% per <45 anni, 73% per >60 anni), e per area geografica (RAP: 84% in Europa, 51% in Nord America, 83% in America Latina).

Questo effetto è biologicamente plausibile perché il consumo di alcol può amplificare gli effetti cancerogeni del fumo, in quanto l'etanolo può agire sia come iniziatore sia come promotore della cancerogenesi, aumentando la permeabilità cellulare ai cancerogeni contenuti sia nell'ambiente che quelli contenuti nel prodotto di combustione del tabacco<sup>22</sup>. L'etanolo è ossidato ad acetaldeide principalmente attraverso l'attività enzimatica dell'alcol deidrogenasi, ed in modo minore attraverso gli enzimi del citocromo P450 che include CYP2E1, soprattutto nei bevitori cronici; l'acetaldeide è metabolizzata dall'aldeide deidrogenasi ad acetato. Questi risultati hanno portato la commissione dello IARC<sup>23</sup> a classificare l'acetaldeide come un possibile cancerogeno per l'uomo (gruppo 2B).

*Il fumo di tabacco è il più importante fattore di rischio per i tumori della cavità orale e faringe.*

*Circa il 70% dei tumori del cavo-orale e faringe è da attribuire al fumo di tabacco ed il 30% al consumo di alcol.*

*L'effetto congiunto del fumo di tabacco ed il consumo di alcol sul rischio di tumori della cavità orale e faringe è di tipo moltiplicativo.*

*Il rischio attribuibile di popolazione, per l'effetto congiunto del fumo di tabacco ed il consumo di alcol, è del 72%.*

*Nei fumatori e/o bevitori, la cessazione del fumo di tabacco e del consumo di alcol riduce il rischio di sviluppare un tumore del cavo-orale e faringe.*

## **VIRUS HPV (PAPILLOMA VIRUS UMANO)**

Il virus del papilloma virus umano (HPV) è agente eziologico del tumore della cervice: circa il 90% di questi tumori sono positivi per HPV16<sup>25,26</sup>. Altri tipi di tumore sono stati associati alla presenza di HPV, il più comune dei quali è il tumore dell'orofaringe<sup>24</sup>. Il virus HPV tipo 16 (HPV16) è il più frequente nel tumore della cervice, ed è anche il più comune nei tumori dell'orofaringe HPV-positivi.

Fin dagli anni '90 diversi studi epidemiologici hanno messo in evidenza una forte associazione tra HPV16 e rischio di tumori del cavo-orale. Nello studio di Maden et al (1992)<sup>27</sup> condotto negli USA, gli autori hanno

trovato che l'infezione da HPV16 era associata con un aumento di rischio per i tumori del cavo-orale e faringe di circa 6-volte. Successivamente, in uno studio analogo, ma molto più grande (284 casi e 477 controlli), la proporzione di sieri positivi per HPV16 era del 51,4% nei casi e del 35,0% nei controlli<sup>28</sup>, con un rischio di tumori del cavo-orale di circa 7-volte maggiore per quei casi che erano contemporaneamente HPV16-positivi sia nel siero che nel tessuto tumorale, in confronto ai controlli che risultavano HPV-negativi nel siero. Nel 2003 è stato pubblicato un grande studio multicentrico internazionale con 1670 pazienti con tumore del cavo-orale (casi) e 1732 controlli<sup>29</sup>. Gli autori hanno trovato che la frequenza di HPV DNA nelle biopsie dei casi di cavo-orale era del 3,9% mentre nei casi di orofaringe era del 18,3%. Inoltre, analizzando casi e controlli, hanno trovato una forte associazione con gli anticorpi contro HPV16 E6 o E7 con rischi di 2,9 per i tumori del cavo-orale e di 9,2 per i tumori dell'orofaringe.

Nello studio di Kreimer et al (2005)<sup>25</sup> una revisione sistematica di 60 lavori, gli autori hanno trovato che la prevalenza dell'infezione da HPV nei tumori del cavo-orale e faringe era del 47% nel nord America, 46% in Asia, 36% nel sud-centro America, Australia, Africa e del 26% in Europa. Queste differenze nelle proporzioni dei tumori del cavo-orale e faringe, che sono attribuibili all'infezione HPV tra i diversi Paesi, potrebbero essere dovute alla diversa prevalenza dell'abitudine al fumo di tabacco, del consumo di alcol e del comportamento sessuale.

In una recente meta-analisi di 269 studi pubblicati tra il 1970 e il 2008, condotti in 43 paesi del mondo con circa 19.400 soggetti, gli autori Mehanna et al (2013)<sup>30</sup>, hanno trovato che la prevalenza totale dell'HPV nei tumori dell'orofaringe (47%) aumentava significativamente nel tempo: 40,5% prima del 2000, 64,3% tra il 2000 e 2004 e 72,2% tra 2005 e 2009. Inoltre, la prevalenza era aumentata significativamente in nord America ed Europa, mentre per i tumori delle altre sedi del capo-collo la prevalenza dell'HPV (21,8%) non era aumentata.

È ampiamente accettato che la maggioranza (90-95%) di tumori dell'orofaringe associati all'HPV è da attribuirsi all'HPV16, il genotipo responsabile di circa il 50% dei tumori della cervice nel mondo e attualmente bersaglio dei vaccini profilattici contro l'HPV. Nello spettro delle malattie attribuibili all'HPV i dati attuali suggeriscono che il numero stimato dei tumori del cavo-orale e faringe attribuibili all'infezione da HPV sono nel mondo tra 6.000 e 33.000 casi e negli USA tra 800 e 4.600 casi<sup>31</sup>.

Nonostante la variabilità, le stime indicano un ruolo significativo dell'HPV come causa del tumore del capo e collo. Infatti, di tutti i tumori associati all'HPV (i.e., cervice, orofaringe, ano, pene, vagina e vulva), quelli orofaringei associati all'HPV sono i più frequenti dopo il tumore della cervice. Negli USA i tumori dell'orofaringe associati all'HPV rappresentano il 26% nelle donne e 76% negli uomini di tutti i tumori associati all'HPV.

---

---

Negli ultimi 10 anni, l'incidenza dei tumori dell'orofaringe ha evidenziato un netto incremento sia negli USA che in Europa, in contrasto con gli altri tumori del capo e collo. La possibile causa di questo incremento è da attribuirsi all'infezione da HPV. L'analisi dei trend di incidenza dei tumori negli USA, relativi alle 10 aree coperte dai registri tumori (SEER: US National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results), ha evidenziato che l'incidenza dei tumori della testa e collo associati all'infezione da HPV (i.e., tumori orofaringei) è significativamente aumentata nel periodo 1973-2004, con un APC di 0,8%<sup>32</sup>. Tra le sottosezioni dei tumori dell'orofaringe, l'incidenza della base della lingua e della tonsilla (linguale e palatina) è aumentata nel periodo 1973-2004 (APC: 1,27% e 0,60%, rispettivamente), mentre rimaneva stabile l'incidenza dei tumori della faringe. Per contro, l'incidenza dei tumori del capo e collo non associati all'infezione da HPV, è diminuita significativamente nel periodo 1973-2004 (APC: 1,85%). Nello stesso periodo, in Svezia, l'incidenza dei tumori dell'orofaringe era aumentata da 1,3 a 3,6 per 100.000 persone-anno nel periodo 1970-2002, con un incremento, in entrambi i sessi, di 2,6-volte e di 3,5-volte rispettivamente negli uomini e nelle donne<sup>33</sup>.

In generale, il declino dei tumori della cavità orale negli USA può essere spiegata da una diminuzione del consumo di tabacco ed alcol. Tuttavia, l'aumento dell'incidenza dei tumori dell'orofaringe tra le coorti più giovani della popolazione è attribuibile all'infezione orale da HPV. Probabilmente i cambiamenti delle abitudini sessuali negli anni 60, aumento della promiscuità sessuale e numero di partner sessuali nella vita, hanno portato ad un aumento dell'esposizione all'HPV<sup>34</sup>.

Studi recenti hanno mostrato che nel mondo il peso dei tumori dell'orofaringe associato all'infezione da HPV è consistente e ha continuato ad aumentare drammaticamente nelle ultime due decadi. Per questo, diversi autori<sup>32,35</sup> hanno suggerito la possibilità di un'azione preventiva attraverso la vaccinazione profilattica contro l'HPV.

*L'infezione da HPV16 è associata con un aumento di rischio per i tumori dell'orofaringe di circa 6-7 volte.*

*Il virus HPV16 è il più comune nei tumori dell'orofaringe HPV-positivi.*

*L'incidenza dei tumori dell'orofaringe sono in aumento sia negli USA che in Europa, in contrasto con gli altri tumori del capo e collo; la causa di questo incremento è da attribuirsi all'infezione da HPV16.*

## **ABITUDINI ALIMENTARI**

Una dettagliata revisione di numerosi studi epidemiologici (e.g., caso-controllo e di coorte) sulla relazione tra cibi, micro e macro-nutrienti e rischio di tumore, è stata fatta da una commissione internazionale, coordinata dal World Cancer Research Fund (WCRF), i cui risultati sono stati pubblicati

---

nel 2007<sup>36</sup>. In questo rapporto la commissione ha messo in evidenza che vi è una relazione causale “sufficientemente” forte tra una diminuzione del rischio dei tumori delle vie aero-digestive superiori e consumo di vegetali, frutta e cibi contenenti carotenoidi<sup>36</sup>, con rischi inferiori all'unità e compresi tra 0,14 e 0,60 per forti consumi di vegetali e tra 0,20 e 0,60 per forti consumi di frutta. Viceversa, per altri gruppi di cibi l'evidenza sul rischio/protezione dei tumori delle vie aero-digestive superiori è stata meno chiara. Ad esempio il consumo di carne, che è stato suggerito essere un fattore di rischio per molti tumori, si è rilevato inconsistente per i questi tumori<sup>37,38</sup>. Così pure il consumo dei derivati del latte che è stato associato positivamente con il rischio di tumori del cavo-orale in uno studio Americano<sup>38</sup>, non è stato confermato in uno studio Europeo<sup>37</sup>, ed in un grande studio internazionale<sup>39</sup>. Allo stesso modo non è stata confermata l'evidenza di un effetto protettivo sui tumori del cavo-orale e faringe nei soggetti con forti consumi di vegetali come le crucifere<sup>36</sup>. Per contro, recentemente, è stato pubblicato uno studio di pool analisi dei dati di un consorzio di studi internazionali INHANCE, che ha analizzato i dati originali di 22 studi caso-controllo con 15.520 casi e 22.737 controlli<sup>40</sup>. Gli autori hanno trovato una diminuzione del rischio per alti consumi (quartile più alto) verso bassi (quartile più basso) di frutta (OR=0,52; IC: 0,43-0,62) e vegetali (OR=0,66; IC: 0,49-0,90) per i tumori del cavo-orale e faringe; viceversa è stato trovato un aumento di rischio per alti consumi (quartile più alto) verso bassi (quartile più basso) di carne rossa (OR=1,40; IC:1,13-1,74) e insaccati (OR=1,37; IC:1,14-1,65). Gli autori hanno messo in evidenza che alti consumi di frutta/verdura con bassi consumi di carne/insaccati erano associati ad una riduzione del rischio del 10% dei tumori del cavo-orale e faringe<sup>40</sup>.

L'effetto protettivo della verdura e della frutta è dato dal fatto che questi cibi sono ricchi di vitamina C e di antiossidanti come i carotenoidi, flavoni e flavonoidi. Gli antiossidanti agiscono catturando i radicali liberi e le molecole di ossigeno reattivo, proteggendo l'organismo contro il danno ossidativo a carico del DNA cellulare, che porta alla formazione di tumori attraverso differenti meccanismi<sup>41</sup>.

*C'è una evidente riduzione del rischio di tumori del cavo-orale e faringe per consumi di vegetali, frutta e cibi ricchi di vitamina C e di antiossidanti come i carotenoidi, flavoni e flavonoidi.*

*Gli antiossidanti agiscono catturando i radicali liberi e le molecole di ossigeno reattivo, proteggendo l'organismo contro il danno ossidativo a carico del DNA cellulare.*

## CAFFÈ E TE

Il caffè e te sono le bevande calde più consumate nel mondo<sup>42</sup>. Queste bevande sono ricche di antiossidanti che sono stati associati con una riduzione dei tumori delle vie aerodigestive superiori. Nel 1991, lo IARC

basandosi su 6 studi caso-controllo ha valutato le evidenze di una possibile associazione inversa tra il consumo di caffè e te ed il rischio dei tumori delle VADS, con risultati che sono stati inadeguati per qualsiasi conclusione. Da allora, sono stati pubblicati almeno una decina di studi caso-controllo e almeno quattro studi di coorte, i cui risultati sono stati inconsistenti tra di loro a causa della non adeguata numerosità dei casi e per la non omogeneità delle sedi anatomiche dei tumori vie aero-digestive superiori considerate negli studi.

In una recente pool-analisi che ha analizzato i dati di 9 studi caso-controllo (5.139 casi e 9.028 controlli) gli autori hanno trovato una associazione inversa tra il consumo di caffè ed il rischio di tumori del cavo-orale e faringe<sup>43</sup>. I rischi stimati erano di 0,96 (95% IC: 0,94-0,98) per il consumo di 1 tazza di caffè/die e di 0,61 (95% IC: 0,47-0,80) per il consumo di più di 4 tazze di caffè/die in confronto ai mai bevitori di caffè. Inoltre, l'effetto protettivo era consistente per le differenti sedi anatomiche con rischi di 0,46 (95% IC: 0,30-0,71) per il cavo-orale, 0,58 (95% IC: 0,41-0,82) per l'orofaringe/faringe e 0,61 (0,37-1,01) per cavo-orale/faringe e altre sedi.

Risultati analoghi sono stati trovati in uno studio caso-controllo di popolazione<sup>44</sup>, pubblicato successivamente, condotto in un'area della Francia ad alta incidenza dei tumori del cavo-orale e faringe (689 casi e 3481 controlli). Gli autori hanno trovato una associazione inversa tra i tumori del cavo-orale e faringe e il consumo di te e caffè, con rischi di 0,39 (95% IC: 0,21-0,70) e di 0,60 (95% IC: 0,34-1,05) per il quartile più alto di consumo di te e caffè rispettivamente. Nessuna differenza nei rischi è stata trovata tra i sessi o tra i consumatori di tabacco ed alcol rispetto ai non-consumatori.

È stato ipotizzato che il consumo di te e di caffè può diminuire il rischio di tumori del cavo-orale e faringe attraverso i suoi componenti antiossidanti i quali hanno un ruolo importante nella riparazione dei danni cellulari.

*C'è una debole evidenza di una riduzione del rischio di tumori del cavo-orale e faringe per consumi di te e caffè.*

## OCCUPAZIONE

Molti studi che hanno esaminato il ruolo della occupazione nell'eziologia dei tumori del cavo-orale e faringe hanno evidenziato un aumento di rischio per alcune categorie occupazionali. Le categorie per le quali si è riscontrato un eccesso di rischio includevano i macellai<sup>45</sup>, i posatori di tappeti/moquette<sup>46</sup>, i macchinisti<sup>46,47</sup>, i lavoratori della pelle/cuoio<sup>48</sup>, lavoratori tessili<sup>49</sup>, le donne nell'industria elettronica<sup>50</sup>, i coltivatori della canna da zucchero<sup>51</sup>, e una varietà di altre occupazioni dove i lavoratori erano esposti a polveri e ad agenti organici o inorganici<sup>52</sup>. Tuttavia, la forza di questo di rischio è molto piccola e l'interpretazione dei risultati è ulteriormente

complicata in quanto il fumo di tabacco, il consumo di alcol e lo stato socio-economico possono variare nelle diverse categorie occupazionali, rendendo difficile l'identificazione degli effetti specifici delle occupazioni stesse. Inoltre, nei soggetti con tumore del cavo-orale e faringe che sono forti fumatori e forti bevitori, il tipo di occupazione svolto sembra avere un ruolo minore nell'eziologia del tumore; ciò nondimeno, questo ruolo nei soggetti meno pesantemente esposti a fumo ed alcol non può essere escluso.

*C'è un debole evidenza di un aumento di rischio per i tumori del cavo-orale e faringe per i lavoratori esposti a polveri e ad agenti organici o inorganici.*

## SUSCETTIBILITÀ GENETICA

Molti studi hanno dimostrato che il fumo di tabacco è un forte fattore di rischio per i tumori del cavo-orale e faringe. Tuttavia, non tutte le persone che fumano sviluppano un tumore del cavo-orale. La differente suscettibilità tra i fumatori può derivare dai polimorfismi dei loro geni che codificano la bio-trasformazione enzimatica: geni che sono coinvolti nel metabolismo del tabacco trasformando un pro-cancerogeno in un cancerogeno o in un composto relativamente innocuo.

### Glutazione S-transferase (GST)

Sono una famiglia di geni che includono GSTM1 e GSTT1, e che facilitano la detossificazione dei cancerogeni come il benzo(a)pirene, un cancerogeno che si trova nel fumo di tabacco. Le delezioni in questi geni inducono ad una riduzione dell'attività enzimatica<sup>53</sup>.

Le delezioni del genotipo GSTM1 sono comuni in un ampio spettro di popolazioni<sup>53</sup>. Il lavoro di Geisler & Olshan (2001) [53], una revisione di 14 studi internazionali (8 studi Asiatici, 4 studi Europei e 2 studi Americani), ha esaminato GSTM1 e il rischio di tumori del cavo-orale e faringe. Gli autori hanno trovato che 5 su 8 studi Asiatici e 1 su 2 studi Americani mostravano un rischio più alto di tumori del cavo-orale e faringe associato con i soggetti che avevano una delezione del genotipo GSTM1; mentre nessuna associazione era stata osservata nei 4 studi Europei.

Una relazione dose-risposta è stata osservata, in uno studio, con l'aumento del rischio di tumori del cavo-orale e faringe associato con la delezione del genotipo con l'aumento del consumo di sigarette nella vita<sup>54</sup>, ed in un altro studio con il consumo di tabacco indiano da masticare<sup>55</sup>.

### Citocromo p450 (CYP)

Il gene CYP1A1 influenza l'attivazione degli idrocarburi aromatici policiclici e le amine aromatiche, che sono i cancerogeni più presenti nel fumo di tabacco e in altre sostanze. Il genotipo m2 verso il "wildtype" o il genotipo

---

m1 è stato associato con un aumento di rischio dei tumori del cavo-orale e faringe con un rischio (OR) tra 1,5 e 5,7<sup>54,56</sup>, mentre i risultati sul genotipo m1 sono stati inconsistenti<sup>57</sup>.

I risultati sul gene CYP2E1 sono stati inconsistenti<sup>58,59</sup> poiché non è stato chiarito quale dei due genotipi c1 o c2 conferiva il rischio; inoltre le associazioni erano state osservate soltanto in sottopopolazioni non omogenee di soggetti (e.g., i non utilizzatori di betel, i fumatori con un basso numero pacchetti di sigarette/anno o forti bevitori). Per quanto riguarda il CYP2D6 i dati disponibili sono pochi e discordanti<sup>59</sup>.

### **N-Acetiltransferasi (NAT)**

I genotipi NAT1 e NAT2 sono coinvolti nella detossificazione delle amine aromatiche (presenti nel fumo di tabacco) attraverso l'acetilazione<sup>60</sup>. Studi caso-controllo non hanno trovato nessuna associazione tra NAT2 e rischio di tumori del cavo-orale e faringe. Tuttavia, un altro studio, ha evidenziato un aumento di rischio di tumori del cavo-orale con la presenza di genotipi rapidi/intermedi acetilatori e con l'aumento del consumo di bevande alcoliche<sup>61</sup>.

*C'è una discreta evidenza che le popolazioni con una delezione del genotipo GSTM1 abbiano un rischio maggiore di tumori del cavo-orale e faringe.*

## Bibliografia

1. GLOBOCAN: <http://globocan.iarc.fr/>
  2. AIRTUM: <http://www.registri-tumori.it/cms/>
  3. IARC, International Agency for Research on Cancer. Tobacco habits other than smoking, betel-quid and areca-nut chewing, and some related nitrosamine. 1985; vol 37. Lyon, France: IARC Press; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risk to Humans.
  4. IARC, International Agency for Research on Cancer. Betel-quid and areca-nut chewing and areca-nut related nitrosamine. 2004; vol 85. Lyon, France: IARC Press; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risk to Humans.
  5. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, Serraino D, La Vecchia C. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res.* 1990;50(20):6502-7.
  6. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biörklund A, Rutqvist LE. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer.* 1998;82(7):1367-75.
  7. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wünsch-Filho V, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Schwartz SM, Rudnai P, Purdue MP, Olshan AF, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, McClean M, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Kelsey K, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Cadoni G, Chen C, Castellsague X, Boccia S, Benhamou S, Ferro G, Berthiller J, Brennan P, Møller H, Hashibe M. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010;39(1):182-96.
  8. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer.* 2001;85(11):1700-5.
  9. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer.* 2006;119(4):884-7.
  10. Brennan P, Mucci L, Adami H-O. Oral and pharyngeal cancer. In Adami H-O, Hunter D, Trichopoulos D (eds). *Cancer Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> edn. New York, Oxford University Press, 2008:155-74.
  11. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer.* 2011;63(7):983-90.
  12. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol.* 2010;46(7):497-503.
  13. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol.* 2010;46(10):720-6.
  14. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, Corrao G, Islami F, edirko V, Boffetta P, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(1):107-18.
  15. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, Talamini R. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 1999;83(1):1-4.
- 
-

16. Garrote LF, Herrero R, Reyes RM, Vaccarella S, Anta JL, Ferbeye L, Muñoz N, Franceschi S. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer*. 2001;85(1):46-54.
  17. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Bosch FX. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2004;108(5):741-9.
  18. Lee KW, Kuo WR, Tsai SM, Wu DC, Wang WM, Fang FM, Chiang FY, Ho KY, Wang LF, Tai CF, Kao EL, Chou SH, Lee CH, Chai CY, Ko YC. Different impact from betel quid, alcohol and cigarette: risk factors for pharyngeal and laryngeal cancer. *Int J Cancer*. 2005;117(5):831-6.
  19. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Acosta G, Ferro G, Oreggia F, Leiva J. The effect of smoking and drinking in oral and pharyngeal cancers: a case-control study in Uruguay. *Cancer Lett*. 2007;246(1-2):282-9.
  20. Weikert C, Dietrich T, Boeing H, Bergmann MM, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Allen N, Key T, Lund E, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Rohrmann S, Linseisen J, Pischon T, Trichopoulou A, Weinehall L, Johansson I, Sánchez MJ, Agudo A, Barricarte A, Amiano P, Chirlaque MD, Quirós JR, Wirfalt E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, Pala V, Palli D, Vineis P, Tumino R, Panico S, Bingham S, Khaw KT, Norat T, Jenab M, Ferrari P, Slimani N, Riboli E. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer*. 2009;125(2):406-12.
  21. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsagué X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):541-50.
  22. Du X, Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW. Penetration of N-nitrosornicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of ethanol and nicotine. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(2):80-5.
  23. IARC, International Agency for Research on Cancer. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Per-oxide. 1999; vol 71. Lyon, France: IARC Press; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risk to Humans.
  24. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F; WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005;6(4):204.
  25. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-75.
  26. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis*. 2009;199(9):1263-9.
  27. Maden C, Beckmann AM, Thomas DB, McKnight B, Sherman KJ, Ashley RL, Corey L, Daling JR. Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men. *Am J Epidemiol*. 1992;135(10):1093-102.
- 
-

28. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, Mao EJ, Fitzgibbons ED, Huang S, Beckmann AM, McDougall JK, Galloway DA. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(21):1626-36.
  29. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernández L, Idris A, Sánchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJ, Meijer CJ, Viscidi R, Muñoz N, Franceschi S; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(23):1772-83.
  30. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, Roberts S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck.* 2013;35(5):747-55.
  31. Chaturvedi A. HPV and the global burden of head and neck cancers. *In Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C.* *Head Neck.* 2009;31(11):1393-422.
  32. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):612-9.
  33. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, Creson N, Lindholm J, Ye W, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2620-3.
  34. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2007;29(8):779-92.
  35. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer.* 2008;113(10 Suppl):3036-46.
  36. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007). *Foods, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.* AIRC, Washington, DC.
  37. Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Rudnai P, Janout V, Holcatova I, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control.* 2008;19(10):1161-70.
  38. Peters ES, Lockett BG, Applebaum KM, Marsit CJ, McClean MD, Kelsey KT. Dairy products, leanness, and head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2008;30(9):1193-205.
  39. Kreimer AR, Randi G, Herrero R, Castellsagué X, La Vecchia C, Franceschi S; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study. *Int J Cancer.* 2006;118(9):2293-7.
  40. Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, Castellsagué X, Franceschi S, Herrero R, Winn DM, La Vecchia C, Morgenstern H, Zhang ZF, Levi F, Dal Maso L, Kelsey K, McClean MD, Vaughan T, Lazarus P, Muscat J, Ramroth H, Chen C, Schwartz SM, Eluf-Neto J, Hayes RB, Purdue M, Boccia S, Cadoni G, Zaridze D, Koifman S, Curado MP, Ahrens W, Benhamou S, Matos E, Lagiou P, Szeszenia-Dabrowska N, Olshan AF, Fernandez L, Menezes A, Agudo A, Daudt
- 
-

- AW, Merletti F, Macfarlane GJ, Kjaerheim K, Mates D, Holcatova I, Schantz S, Yu GP, Simonato L, Brenner H, Mueller H, Conway DI, Thomson P, Fabianova E, Znaor A, Rudnai P, Healy CM, Ferro G, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*. 2012;23(1):69-88.
41. IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. 1998; vol 2, Carotenoids. Lyon, France.
  42. IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on evaluation of carcinogenic risk to humans coffee tea mate methylxanthines and methylglyoxal; 1991; vol 51. Lyon, France.
  43. Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, Turati F, Winn DM, Levi F, Yu GP, Morgenstern H, Kelsey K, Dal Maso L, Purdue MP, McClean M, Talamini R, Hayes RB, Franceschi S, Schantz S, Zhang ZF, Ferro G, Chuang SC, Boffetta P, La Vecchia C, Hashibe M. Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1723-36.
  44. Radoš L, Paget-Bailly S, Menvielle G, Cyr D, Schmaus A, Carton M, Guida F, Cénéé S, Sanchez M, Guizard AV, Velten M, Stücker I, Luce D. Tea and coffee consumption and risk of oral cavity cancer: Results of a large population-based case-control study, the ICARE study. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(3):284-9.
  45. Boffetta P, Gridley G, Gustavsson P, Brennan P, Blair A, Ekström AM, Fraumeni JF Jr. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control*. 2000;11(7):627-33.
  46. Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS, Preston-Martin S, Austin DF, Stemhagen A, Blot WJ, et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. *Epidemiology*. 1992;3(4):300-9.
  47. Merletti F, Boffetta P, Ferro G, Pisani P, Terracini B. Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand J Work Environ Health*. 1991;17(4):248-54.
  48. Decoufle P. Cancer risks associated with employment in the leather and leather products industry. *Arch Environ Health*. 1979;34(1):33-7.
  49. Whitaker CJ, Moss E, Lee WR, Cunliffe S. Oral and pharyngeal cancer in the North-west and West Yorkshire regions of England, and occupation. *Br J Ind Med*. 1979;36(4):292-8.
  50. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Fraumeni JF Jr. Occupation and oral cancer among women in the South. *Am J Ind Med*. 1982;3(2):161-7.
  51. Coble JB, Brown LM, Hayes RB, Huang WY, Winn DM, Gridley G, Bravo-Otero E, Fraumeni JF Jr. Sugarcane farming, occupational solvent exposures, and the risk of oral cancer in Puerto Rico. *J Occup Environ Med*. 2003;45(8):869-74.
  52. Maier H, de Vries N, Weidauer H. [Occupation and cancer of the oral cavity, pharynx and larynx]. *HNO*. 1990;38(8):271-8.
  53. Geisler SA, Olshan AF. GSTM1, GSTT1, and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a mini-HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2001;154(2):95-105.
  54. Sato M, Sato T, Izumo T, Amagasa T. Genetically high susceptibility to oral squamous cell carcinoma in terms of combined genotyping of CYP1A1 and GSTM1 genes. *Oral Oncol*. 2000;36(3):267-71.
  55. Buch SC, Notani PN, Bhisey RA. Polymorphism at GSTM1, GSTM3 and GSTT1 gene loci and susceptibility to oral cancer in an Indian population. *Carcinogenesis*. 2002;23(5):803-7.
- 
-

56. Sreelekha TT, Ramadas K, Pandey M, Thomas G, Nalinakumari KR, Pillai MR. Genetic polymorphism of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian oral cancer. *Oral Oncol.* 2001;37(7):593-8.
  57. Tanimoto K, Hayashi S, Yoshiga K, Ichikawa T. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 gene involved in oral squamous cell carcinoma in association with a cigarette dose. *Oral Oncol.* 1999;35(2):191-6.
  58. Katoh T, Kaneko S, Boissy R, Watson M, Ikemura K, Bell DA. A pilot study testing the association between N-acetyltransferases 1 and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people. *Carcinogenesis.* 1998;19(10):1803-7.
  59. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(1):3-28.
  60. Lazarus P, Park JY. Metabolizing enzyme genotype and risk for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 2000;36(5):421-31.
  61. Chen C, Ricks S, Doody DR, Fitzgibbons ED, Porter PL, Schwartz SM. N-Acetyltransferase 2 polymorphisms, cigarette smoking and alcohol consumption, and oral squamous cell cancer risk. *Carcinogenesis.* 2001;22(12):1993-9.
- 
-



## DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA, MOLECOLARE: CHE COSA CHIEDERE AL PATOLOGO

S. SULFARO

### ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL TESTO

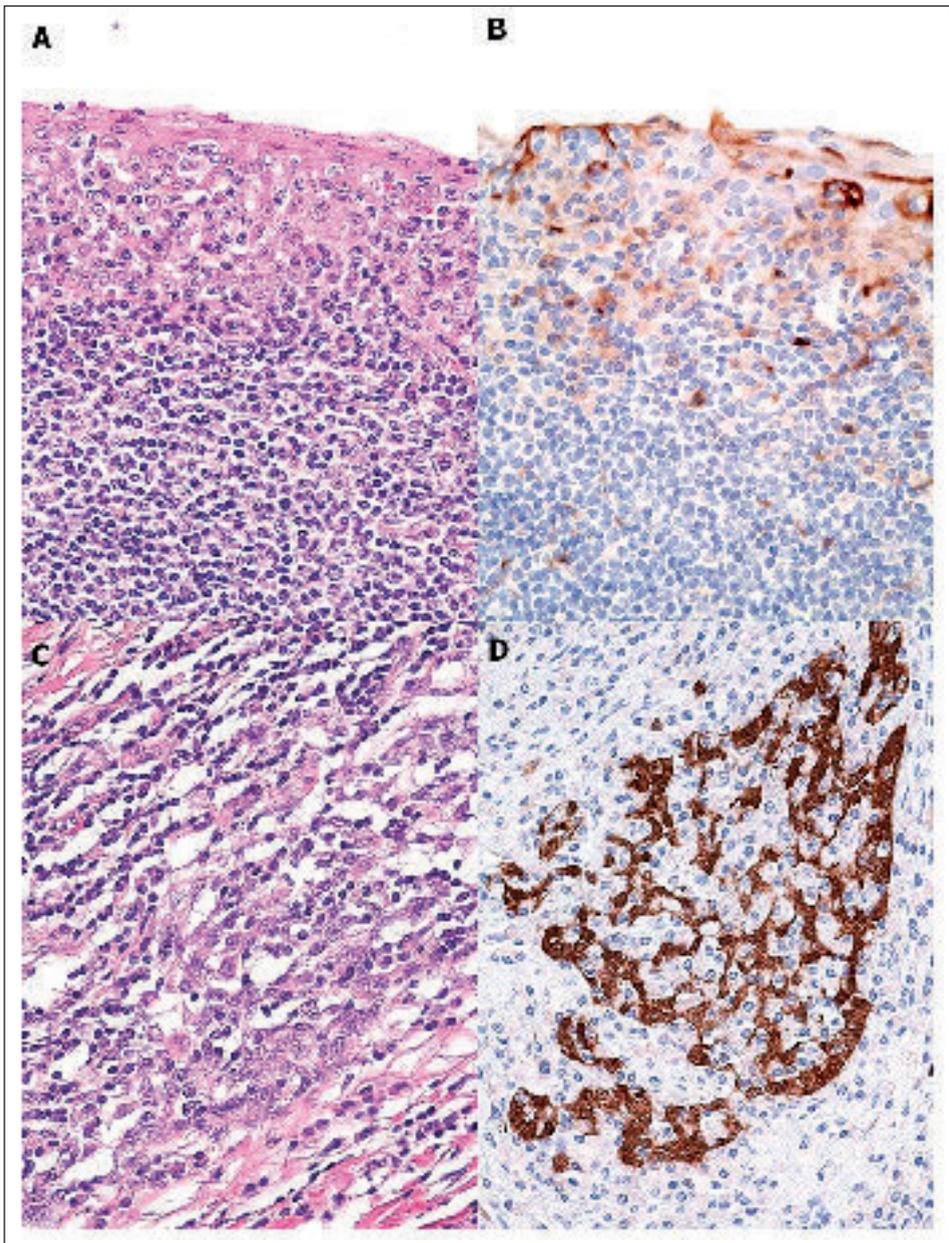
<b>SCC</b>	carcinoma squamoso
<b>NKSCC</b>	carcinoma squamoso non cheratinizzante
<b>NKSCC-M</b>	carcinoma squamoso non cheratinizzante con maturazione
<b>KSCC</b>	carcinoma squamoso cheratinizzante
<b>COF</b>	carcinomi orofaringei
<b>OF</b>	orofaringe/orofaringeo
<b>CIS</b>	carcinoma in situ
<b>HR-HPV</b>	HPV ad alto rischio
<b>HPV</b>	Human Papilloma Virus
<b>IHC</b>	immunoistochimica
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>ISH</b>	In Situ Hybridization
<b>RT</b>	radioterapia

### INTRODUZIONE

Analogamente a molte altre sottosedì del capo e collo, le neoplasie orofaringee sono prevalentemente (>90%) costituite da carcinomi squamosi [SCC]; questa apparente relativa monotonia morfologica, mitigata dalla suddivisione in forme cheratinizzanti e non cheratinizzanti, dall'applicazione di un grading e dalla identificazione di numerose varianti, si riflette ancor'oggi nella attuale classificazione patologica<sup>1</sup>.

Peraltro negli ultimi due decenni è anche emerso chiaramente come, accanto a tradizionali fattori di rischio quali alcool e fumo, ve ne fosse almeno un terzo, l'associazione con infezione da ceppi ad alto rischio di Papilloma Virus [HR-HPV], che nel corso di tale periodo temporale ha largamente prevalso dal punto di vista etiologico<sup>2</sup>.

I diversi fattori di rischio portano alla attivazione di differenti pathway genetici e molecolari che trovano un'estrema sintesi, pur potendosi sovrapporre, nei due seguenti profili<sup>3-6</sup>:



**Fig. 1:** Epitelio reticolare delle cripte tonsillari, con intima commistione di cellule epiteliali immature e linfociti (A; E&E). L'immunocolorezione per p16 evidenzia la normale positività di parte delle cellule epiteliali patrimoniali e l'aspetto "reticolare" di tale epitelio (B). La struttura dell'epitelio nativo è caricaturalmente mantenuta nelle aree meno "differenziate" (linfoepitelioma-like) dei carcinomi squamosi non cheratinizzanti orofaringei (C; E&E; D: IHC per p16).

- negatività per HR-HPV, presenza di mutazioni del gene di TP53, gene di p16 (CDKN2a-INK4a) metilato, p53 iperespressa e p16 non iperespressa nei carcinomi orofaringei [COF] correlati a fumo e alcool;
- positività per HR-HPV, assenza di mutazioni del gene di TP53, gene di p16 non metilato, p53 non iperespressa e p16 iperespressa nei COF correlati ad infezione da HR-HPV.

Tali profili si riflettono in significative differenze morfo-molecolari, cliniche, prognostiche e terapeutiche<sup>5</sup>, rendendo di fatto limitato, se non inadeguato, l'attuale sistema di grading e stadiazione dei COF per un numero significativo di pazienti<sup>2</sup>.

La diagnosi istopatologica non può quindi oggi prescindere da una classificazione morfologica e molecolare che, al minimo, consenta di confermare o escludere l'associazione con HR-HPV e contenga i parametri minimi clinicamente e prognosticamente rilevanti e possibilmente specifici per questo gruppo di pazienti.

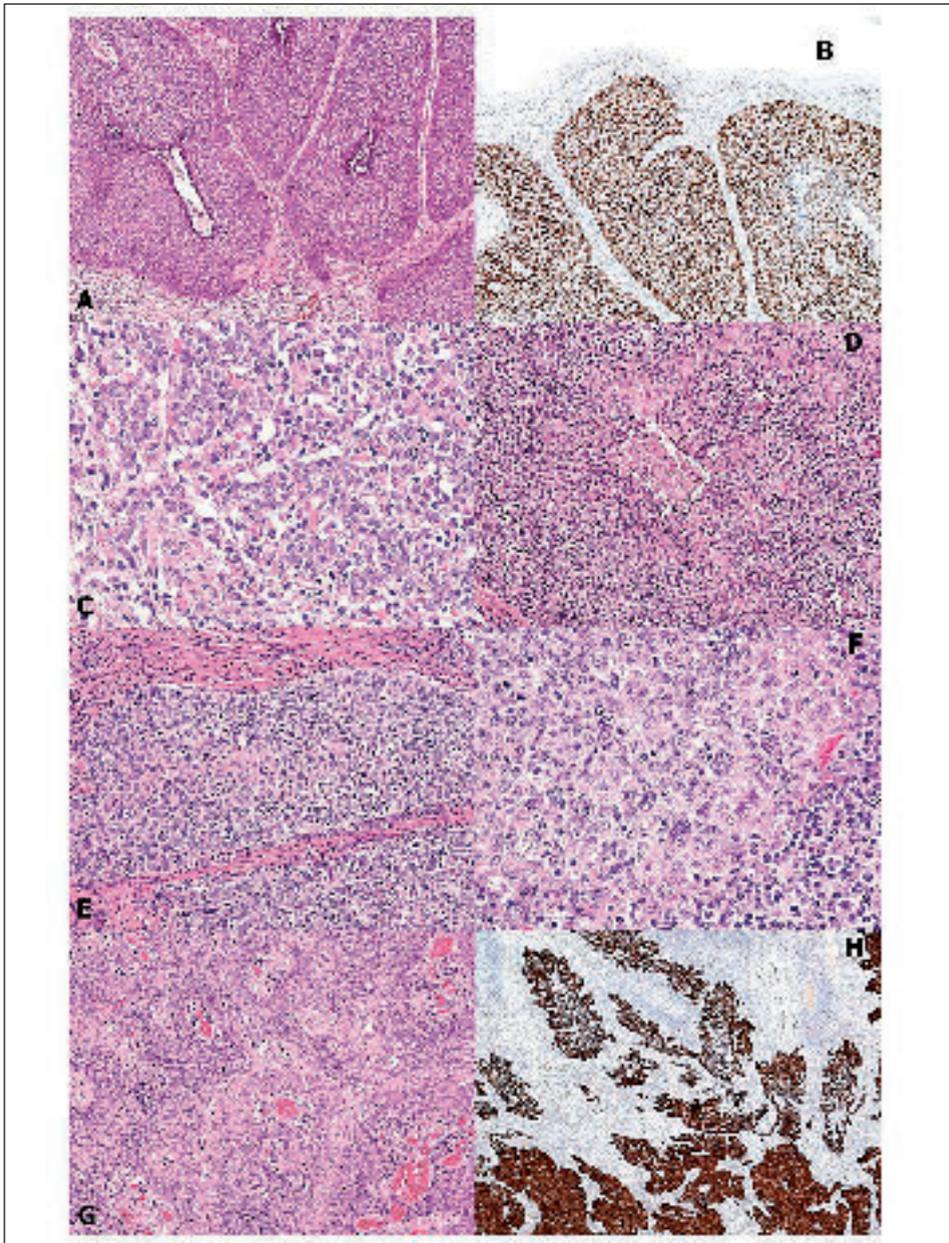
## CLASSIFICAZIONE MORFOLOGICA

Mentre i tradizionali fattori di rischio (fumo ed alcool) agiscono principalmente sulla mucosa di rivestimento l'infezione da HPV ha come bersaglio principale l'epitelio specializzato delle cripte tonsillari e della base linguale, definito come "epitelio reticolare" in quanto costituito (Fig. 1) da un'intima commistione di numerosi linfociti con cellule epiteliali non maturanti, con bordi citoplasmatici indistinti e nuclei vescicolosi ("basaloidi")<sup>7,8</sup>.

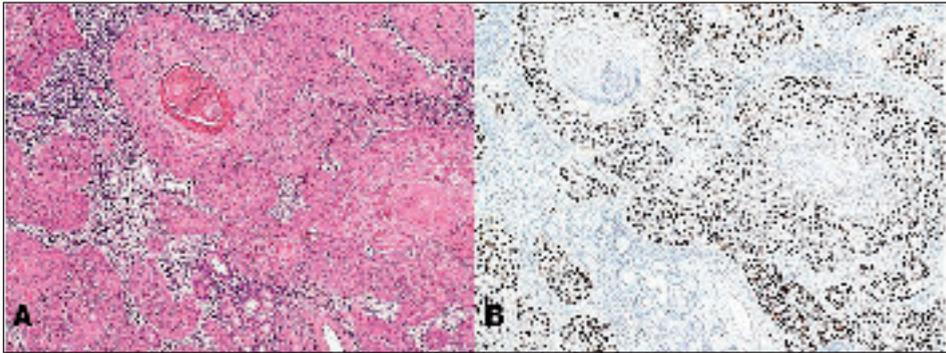
La morfologia dell'epitelio nativo è spesso ritenuta dai SCC OF che vi originano e nelle loro metastasi: prevalente morfologia tipicamente squamosa, con aspetti di maturazione e cheratinizzazione, per quelle che originano dalla mucosa di superficie; morfologia tipicamente non cheratinizzante, basaloidea, con variabile commistione linfocitaria per le neoplasie ad origine dall'epitelio reticolare delle cripte.

Pertanto i SCC OF, sulla base delle caratteristiche morfologiche della prevalente componente presente, possono essere istologicamente classificati come SCC non cheratinizzanti [NKSCC], SCC cheratinizzanti [KSCC] o SCC non cheratinizzanti con maturazione (NKSCC-M)<sup>7-10</sup>.

- NKSCC (Fig. 2): costituiti da aggregati cellule ovoidali o fusate con margini indistinti, nucleo ipercromico con nucleolo non prominente, con numerose mitosi, necrosi centrale comedo-type, margini prevalentemente espansivi, scarsa reazione desmoplastica, variabile infiltrato linfoide. Una franca differenziazione squamosa è assente o inferiore al 10% dell'area neoplastica. Assente spesso una componente di CIS. Sebbene la morfologia sia "basaloidea", il termine di ca. basaloideo deve essere riservato solo a quelle neoplasie che



**Fig. 2:** Pattern morfologici dei carcinomi squamosi non cheratinizzanti orofaringei: A-B: classico pattern "basaloide" (neoplasia della base linguale HPV/p16 negativa; A: E&E; B: IHC per p53); C) pattern linfoepiteliale (simil carcinoma indifferenziato nasofaringeo); D-H) crescita di tipo solido-cordonale con aree di necrosi (D) e focali aspetti di maturazione squamosa "abortiva"; F) presenza di focali aspetti di anaplasia cellulare; G) zonali aspetti di maturazione squamosa; H) positività IHC per p16 intensa e diffusa, nucleare e citoplasmatica, di tutte le componenti (C-H: neoplasia tonsillare HPV/p16+).



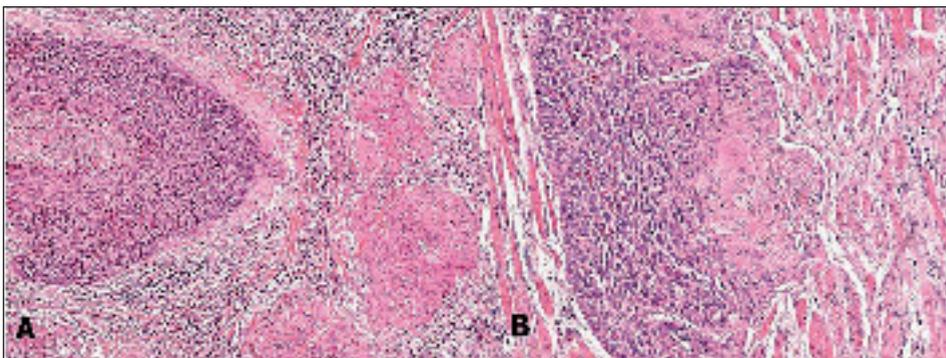
**Fig. 3:** Carcinoma squamoso cheratinizzante (neoplasia della base linguale HPV/p16 negativa. A: E&E; B: positività IHC per p53).

abbiano tutte le caratteristiche istomorfologiche peculiari di tale variante.

- KSCC (Fig. 3): caratterizzati da nidi/aggregati neoplastici costituiti da cellule poligonali con bordi citoplasmatici netti, ampio citoplasma eosinofilo e diffusi aspetti di maturazione squamosa con margini infiltrativi e marcata reazione desmoplastica,.
- NKSCC-M (Fig. 4): SCC con prevalente morfologia di NKSCC ma aree di differenziazione squamosa >10%.

Circa il 50% dei SCC OF sono NKSCC, circa il 25% sono NKSCC-M e il 25% KSCC<sup>7,8</sup>

Tale suddivisione morfologica è diagnosticamente riproducibile<sup>9</sup> e almeno per la sede orofaringea (ma anche per la limitrofa regione nasofaringea<sup>11</sup>) consente di predire la correlazione con HR-HPV: la maggior parte dei NKSCC sono HPV correlati (p16+: 98%; ISH/PCR HPV+ 88%), come pure



**Fig. 4:** Carcinoma squamoso non cheratinizzante con aspetti di maturazione: A) componente cheratinizzante coesistente a componente non cheratinizzante; B) commistione delle due componenti (carcinoma tonsillare HPV/p16 positivo).

i NKSCC-M (p16+: 84%; ISH/PCR HPV+ 74%), contrariamente alla maggior parte dei KSCC (p16-: >80%; ISH/PCR HPV- 80%)<sup>7,8</sup>.

L'associazione tra HR-HPV e i differenti pattern morfologici dei SCC-OF è utile per identificare (e limitare) le neoplasie da testare con tecniche ancillari aggiuntive o, nel caso queste non possano essere disponibili, di sospettarla in un appropriato contesto clinico.

HR-HPV sono stati inoltre segnalati in diverse varianti di SCC-OF e anche in altri COF (tab. 1 e 2) e per alcune di queste neoplasie è anche sufficientemente noto il comportamento clinico rispetto alla forma morfologicamente analoga ma non associata ad HR-HPV<sup>11</sup>, che spesso, anche per forme tradizionalmente considerate aggressive (e.g. SCC basaloideo) è significativamente migliore e non dissimile da quella dei pazienti con SCC HR-HPV correlati di tipo usuale. È importante comunque tenere clinicamente presente l'esistenza di alcuni istotipi che, indipendentemente dalla associazione con HR-HPV, hanno un comportamento clinico aggressivo e prognosi infausta (e.g. carcinoma neuroendocrino a piccole cellule).

## **LA VALUTAZIONE DEI FATTORI ISTOPATOLOGICI PROGNOSTICO-PREDITTIVI NEI CARCINOMI OROFARINGEI HPV CORRELATI**

Tenuto conto della prognosi complessivamente favorevole per i pazienti con COF HR-HPV+, i classici fattori prognostico-predittivi (anche istopatologici) precedentemente validati in casistiche con prevalenza di neoplasie fumo e alcool correlate devono necessariamente essere criticamente riconsiderati, anche per meglio definire quali possano essere i criteri di selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare di trattamenti chemioradioterapici meno intensi o antivirali specifici e, forse, di approcci chirurgici meno demolitivi<sup>2,25,26</sup>

### **Grading sec. OMS**

Il grading è una valutazione semiquantitativa di quanto la neoplasia osservata sia morfologicamente simile o distante dall'epitelio da cui presuntivamente origina; nel caso della maggior parte dei SCC-OF questo è l'epitelio delle cripte tonsillari, ben distante da quello della mucosa di superficie (attuale riferimento OMS per i SCC), ma morfologicamente ricapitolato dalla maggior parte di essi (Fig. 1).

Pertanto l'utilizzo del grading sec. OMS nei NKSCC/NKSCC-M HR-HPV correlati è discutibile, in quanto potenzialmente fuorviate per il clinico (secondo gli attuali criteri classificativi OMS devono quasi tutti essere graduati come scarsamente differenziati o indifferenziati) e andrebbe più correttamente formulato solo per i KSCC<sup>7,8</sup>. In attesa di un consenso su tale aspetto deve essere sottolineato che la formulazione del grading sec. OMS nei NKSCC e NKSCC-M ha il principale (e probabilmente unico) valore di segnalare al clinico (e al patologo) neoplasie potenzialmente HR-

---

Variante	Caratteristiche istologiche	Correlazione con HR-HPV	Comportamento clinico rispetto a HR-HPV-
SCC basaloideo <sup>10,12,13</sup>	Componente a cellule basali intimamente commista a KSCC, con pattern di crescita in aggregati solidi e lobuli, con presenza di spazi pseudocistici contenenti materiale mixoide PAS+ e di matrice ialina extracellulare	Circa il 75%	Prognosi significativamente migliore
SCC papillare <sup>14</sup>	Pattern di crescita prevalentemente papillare con assi fibrovascolari ricoperti da cellule neoplastiche cheratinizzanti (variante cheratinizzante) o senza (non cheratinizzante)	Circa il 75%, in genere con morfologia NKSCC	DSS favorevole, indipendentemente da HPV; DFS lievemente migliore per HPV+
SCC a cellule fusate <sup>15</sup>	Prevalenza di cellule fusate, aspetti simil-sarcomatoidi	raramente associato a HPV trascrizionalmente attivo, nessuno segnalato in OF	Variante ugualmente aggressiva
Carcinoma indifferenziato (linfoepitelioma) <sup>16,17</sup>	Analoghe alla forma nasofaringea	94%-100% HPV+/EBV-; p53+ nel 33%	DFS comparabile con quella di altri HR-HPV SCC

**Tab. 1:** Varianti morfologiche dei carcinomi squamosi dell'orofaringe, correlazione con HR-HPV e comportamento clinico.

Istotipo	Caratteristiche istologiche	Correlazione con HR-HPV	Comportamento clinico rispetto a HR-HPV-
Carcinoma adenosquamoso <sup>18</sup>	Differenziazione sia squamosa che ghiandolare	2 casi HR-HPV+ descritti in OF	Apparentemente prognosi migliore
Carcinoma adenoido-cistico <sup>19</sup>	Usuali	p16 positiva a varia intensità frequente; 1 solo caso in OF con positività >75% ma DNA-HPV ISH-	Non noto
Adenocarcinoma NAS della base linguale <sup>20,21</sup>	Localizzazione prevalentemente sottomucosa; architettura tubulare o cribriforme; cellule colonnari con nuclei pseudostratificati	Tutti HPV+ e base della lingua	Non noto
Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule <sup>22,23</sup>	Analoghe a quelle polmonari; può essere associato a componente convenzionale di SCC; tutti sinaptofisina+, CAM 5.2+; raramente TTF1+; variabile + per cromogranina	Prevalentemente HPV+	Prognosi ugualmente sfavorevole
Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule <sup>24</sup>	Analoghe alla forma polmonare; positività ad almeno 2 markers neuroendocrini e elevato Ki 67	3 casi descritti in OF; stato di HPV non noto	Forma aggressiva

**Tab. 2:** Altri carcinomi orofaringei, associazione con HR-HPV e comportamento clinico

HPV correlate, da confermare con metodiche ancillari, ma con limitato valore prognostico.

La presenza di anaplasia nucleare (Fig. 2) (almeno un campo a 40x con tre cellule con nuclei  $>25\mu\text{m}$ ) e multinucleazione (almeno un campo a 40x con tre cellule multinucleate) appare correlata con l'istotipo (NKSCC<NKSCC-M<KSCC), lo stato di p16 e, in misura minore, l'estensione metastatica linfonodale extracapsulare (ECS) e, almeno nel gruppo dei SCC-OF HR-HPV+, potrebbe identificare un gruppo di pazienti con prognosi peggiore<sup>27</sup>.

### **Staging patologico TNM/AJCC 2010**

Nel gruppo dei pazienti con HR-HPV SCC-OF solo uno stadio patologico elevato (pT4 vs pT1-T3, soprattutto per neoplasie tonsillari) appare correlato ad una prognosi peggiore; la presenza di invasione vascolare ematica appare associata, come per le neoplasie non HPV+, alla presenza di metastasi a distanza e a una peggiore prognosi; è peraltro variabile dipendente, analogamente all'invasione perineurale, dalla dimensione di pT<sup>28</sup>.

La correlazione con lo stato linfonodale è invece più controversa<sup>29-31</sup>. Apparentemente uno stadio pN2b-3 (vs pN0-2a) e, soprattutto, il numero di linfonodi metastatici ( $\geq 3$  vs  $< 3$ ), ma non la dimensione di N, identificano i pazienti a più elevato rischio di recidiva locoregionale<sup>25,32</sup>, questo stressando la necessità di un adeguato campionamento dello specimen di linfoadenectomia.

Inoltre l'ECS, tradizionalmente considerata un fattore prognostico sfavorevole e condizionante la RT post-operatoria del collo, aumenta il rischio di recidiva loco-regionale (tra il 10% al 19%) solo se massiva (struttura linfonodale non più riconoscibile), ma non in maniera significativa se corretta per il pT. I pazienti con ECS assente o non massiva hanno invece un basso rischio di recidiva (5%) e, in tale gruppo, in assenza di altri fattori di rischio, la RT potrebbe essere considerata un overtreatment<sup>32</sup>.

### **Margini di resezione**

In genere per le neoplasie OF viene considerato "libero" un margine di resezione  $\geq 5$  mm e "close" un margine  $< 5$  mm.<sup>33</sup>; la presenza di focolai di carcinoma in situ o di displasia di alto grado (moderata e severa) in corrispondenza dei margini di resezione o a distanza inferiore a 5 mm aumenta significativamente il rischio di recidiva locale<sup>34</sup>.

Tale rischio (come quello di neoplasie multiple, sincrone o metacrone) appare correlato al concetto di "cancerizzazione di campo", come anche evidenziato dalla presenza di alterazioni genetiche (e.g. mutazioni di TP53, perdita di eterozigosi, elevato Ki 67) nella mucosa istologicamente "normale" circostante<sup>6</sup>.

I pazienti con COF, un tempo quelli con maggior frequenza di recidiva e incidenza di seconde neoplasie soprattutto locoregionali, sono oggi quelli con il minor rischio<sup>35,36</sup>; questo trend appare legato alla diminuzione di COF correlati ai tradizionali fattori etiologici e all'aumento di quelli HPV

correlati e trova una sua ratio biologica in un minore o nullo effetto di cancerizzazione di campo presente nei COF HR-HPV+ e attribuibile ad una minore presenza di alterazioni genetiche associate alla carcinogenesi HPV-correlata<sup>5,6,37</sup>. Questo si riflette in una minore incidenza di focolai displastici/CIS<sup>1,38</sup>, rappresentando spesso, se presenti, una crescita intra-epiteliale della neoplasia invasiva sottostante<sup>7</sup>.

Non sorprende quindi che tali pazienti abbiano un basso tasso di recidiva locale anche nella situazione (non infrequente potendo anche arrivare al 30-40%) di neoplasie escisse con margini "close"; in tale gruppo di pazienti, in assenza di altri fattori di rischio, la necessità di RT post-operatoria sulla sede di T potrebbe essere riconsiderata.

## **METODICHE PER LA DETERMINAZIONE DELLO STATO DI HPV NEI CARCINOMI OROFARINGEI**

La prevalenza di HPV nei COF varia tra il 29% (DNA ISH/IHC per HPV) ed il 99% (PCR); ma è stata evidenziata anche in neoplasie benigne (e.g. papillomi a cellule squamose), tonsilliti croniche, iperplasie tonsillari e anche mucosa normale<sup>39,40</sup>. La variabilità è correlata sia alla differente distribuzione epidemiologica dei ceppi HR-HPV ma, soprattutto, ai differenti metodi di analisi utilizzati.

La mera presenza di HPV DNA, senza una reale dimostrazione del suo diretto coinvolgimento nel processo di trasformazione neoplastica, è di per se poco informativa da un punto di vista biologico, clinico e prognostico, non potendo distinguere tra infezioni coincidenti e presenza etiologicamente correlata<sup>40,41</sup>.

Pertanto è divenuto sempre più evidente che è la dimostrazione della presenza di HPV in forma trascrizionalmente attiva che ha rilevanza clinica e biologica; questa può essere dimostrata in maniera diretta evidenziando la presenza nelle cellule neoplastiche di DNA virale (DNA-ISH) o di mRNA per le oncoproteine virali E6 ed E7 (RT-PCR, RNA-ISH) o in maniera indiretta, con metodiche di proteomica che rilevano la presenza di proteine la cui espressione/ iperespressione è correlabile alla attiva trascrizione virale<sup>3-5,42-46</sup>.

Le metodiche possono inoltre essere distinte in due gruppi: quelle basate sull'amplificazione diretta del bersaglio (tab. 3) e quelle che sfruttano l'amplificazione del segnale legato alla molecola che riconosce il bersaglio (tab. 4). Ciascuna metodica ha vantaggi e svantaggi e non tutte possono trovare un effettivo utilizzo nella pratica clinica quotidiana, considerando soprattutto la necessità di utilizzare, in maniera accurata e riproducibile, materiale fissato in formalina ed incluso in paraffina.

p16 INK4a è una proteina inibitrice delle chinasi ciclino-dipendenti, cruciale nella regolazione del ciclo cellulare. La presenza HPV integrato e trascrizionalmente attivo comporta, tra gli altri eventi, l'inattivazione fun-

---

Metodica	Vantaggi	Svantaggi
HPV DNA PCR e genotipizzazione	FC/FFIP SENS,	+ in infezioni HPV clinicamente irrilevanti (infezioni transienti, contaminazione), variabilità inter-test.
HPV DNA Real Time PCR	FC/FFIP, SENS&SPEC, stima del viral load	Richiede microdissezione e estrazione del DNA; non informativa sullo stato trascrizionale di HPV
HPV RNA con Transcriptasi Inversa PCR	FC/FFIP; SENS&SPEC	Risultati affidabili solo su tessuto a fresco congelato; tecnica complessa di difficile utilizzo routinario
Amplificazione di trascritti virali	Dimostrazione di integrazione virale	Tecnica complessa
PCR in situ ibridization (PISH)	FFIP; maggiore SENS e SPEC di ISH	Testata solo su SCC cervice
Metodi di amplificazione per HR-HPV DNA (Di-gene Hybrid capture II; Cervista)	Utilizzabile su materiale citologico (FNAC o brushing); stima del viral load; test validati FDA e di facile esecuzione	Non consentono correlazione topografica; reattività crociata anche per genotipi LR
DNA/RNA microarray	FC/FFIP (prevalentemente per DNA); identificazione di diversi profili molecolari di espressione genica tra HPV+ e HPV- COF	Nessun consenso tra l'uso di cellule neoplastiche pure (microdissezione) o anche di stroma e cellule infiammatorie; predittività dei profili di espressione genica non definita; costi elevati.
<b>Legenda:</b> FC: materiale a fresco/congelato; FFIP: materiale fissato in formalina ed incluso in paraffina; SENS: sensibilità; SPEC: specificità;		

**Tab. 3:** Metodiche di riconoscimento di HPV basate sull'amplificazione diretta del "bersaglio"

Metodica	Vantaggi	Svantaggi
HPV DNA Ibridazione in situ	FFIP; SPEC; possibilità di differenziare tra stato integrato ed episomiale di HPV	Minore SENS
HPV DNA Southern Blotting	FC; SPEC; rileva solo elevate quantità di DNA virale	Minore SENS; richiede tessuto congelato e elevate ed ottimali quantità di DNA; applicabilità clinica limitata.
IHC per E6 ed E7	FFIP; visualizzazione dell'espressione di oncoproteine	Kit commerciali non disponibili. Dati sul reale impiego clinico mancanti
IHC per pRB	FFIP	Ridotta espressione difficile da valutare
IHC per p16	FFIP; SENS; iperespressione facilmente valutabile; marker surrogato di infezione da HPV biologicamente e clinicamente rilevante	Minore SPEC
Ac serici anti proteine HPV (Early/Late)	Test minimamente invasivo; possibile utilità in studi epidemiologici	Bassa SENS e SPEC per concomitanza di infezioni HPV in altre sedi anatomiche: marker di esposizione cumulativa ad HPV, ma non tutti gli individui sviluppano Ac
<b>Legenda:</b> FC: materiale a fresco/congelato; FFIP: materiale fissato in formalina ed incluso in paraffina; SENS: sensibilità; SPEC: specificità; Ac: anticorpi.		

**Tab. 4:** Metodiche di riconoscimento di HPV basate sull'amplificazione del segnale legato alla molecola che riconosce il bersaglio

zionale, mediata dall'oncoproteina E7, di pRB e la iperespressione di p16 per perdita del feedback negativo; il conseguente accumulo intranucleare e, spesso, anche citoplasmatico di p16 è dimostrabile con metodica IHC<sup>47</sup>. I COF correlati a fumo e alcool sono in genere p16- essendo il relativo gene (in circa il 75% dei casi) inattivato per perdita di eterozigosi, ipermetilazione, delezione o mutazione<sup>6,48,49</sup>, evento correlato anche ad una prognosi peggiore<sup>50</sup>.

La concordanza tra positività per p16 e i diversi altri test molecolari per HR-HPV nei COF è estremamente elevata (>90% per DNA PCR, >82% per DNA ISH, 90% per DNA ISH + DNA PCR, >90% per RNA PCR, >99% per RNA ISH); confrontando p16 con la presenza di E6/E7 mRNA solo 1%-7% dei COF p16+ sono HPV RNA- e 2-7% dei COF p16- sono HPV RNA+<sup>51</sup>: rappresenta quindi un marker indiretto ma estremamente sensibile (94%-100%) della presenza di HPV in forma trascrizionalmente attiva<sup>51,52</sup>.

L'accuratezza diagnostica di p16 rispetto all'infezione di HPV varia in funzione delle differenti sottosedì anatomiche del capo e collo<sup>2,53,54</sup>; questo si riflette in una specificità variabilmente inferiore alla sua sensibilità (79-82%)<sup>52</sup>. Positività per p16 è normalmente presente (senza essere correlata ad infezione da HPV) nell'epitelio reticolare delle cripte tonsillari della mucosa orofaringea (Fig. 1); vi è inoltre evidenza che in alcune neoplasie, soprattutto, di altre sottosedì del capo-collo e organi diversi (e.g. polmone) p16 possa essere iperespressa indipendentemente da infezione da HPV52; è anche ipotizzabile che questo possa riflettere la sovrapposizione dei differenti fattori di rischio e l'attivazione di pathway molecolari alternativi<sup>3</sup>.

Peraltro, se la valutazione dell'accuratezza di p16 è limitata alla sottosedì orofaringea, si può affermare che la sua correlazione con la presenza di HR-HPV in forma trascrizionalmente attiva è estremamente elevata, anche considerando che non esiste un test per HPV la cui negatività corrisponda a certa assenza di infezione virale<sup>51</sup>.

Aspetto ad oggi maggiormente rilevante è che, indipendentemente dalla correlazione con HPV, p16 rappresenta, nei pazienti con COF, un significativo fattore prognostico-predittivo indipendente<sup>29,50,51</sup>; integrando la valutazione IHC di p16 con altre metodiche, in particolare DNA o mRNA ISH, aumenta la specificità complessiva<sup>3,55,56</sup> ma non vi è sicura evidenza che la sua combinazione con un altro test diagnostico aiuti a meglio stratificare i pazienti in termini prognostico-predittivi<sup>51</sup>.

La disponibilità commerciale di anticorpi monoclonali anti p16 (anche se con sensibilità e specificità clone-dipendenti), la possibilità di un loro utilizzo su materiale fissato in formalina e incluso in paraffina, il loro utilizzo su strumentazione automatizzata con adozione di stringenti controlli di qualità e la semplicità di interpretazione dei risultati ne fanno, attualmente, il marker più facilmente e riproducibilmente utilizzabile in quasi tutti i laboratori di Anatomia Patologica con costi che sono più del 50% inferiori al test molecolare meno costoso (HPV DNA ISH)<sup>51</sup>; vi è inoltre una sostanziale sovrapposizione tra la valutazione IHC di p16 effettuata su biopsie diagnostiche, indipendentemente dal loro numero e dimensione, e quella ottenuta su pezzo operatorio<sup>57</sup>.

Per tali motivi nel 2011 la valutazione di p16 è stata raccomandata nelle linee guida del National Comprehensive Cancer Network quale test prognostico utile nel consueing dei pazienti con COF e utilizzata quale unico test per l'inclusione e la stratificazione dei pazienti nei nuovi trials clinici<sup>58</sup>.

Più recentemente anche il College of American Pathologists ha introdotto la valutazione dello stato di HPV, sia su biopsia che su specimen di resezione, per tutte le neoplasie orofaringee<sup>34</sup>, considerando adeguati a tal scopo IHC per p16, ISH e PCR per HPV-DNA e sottolineando come, per la sede orofaringea e per SCC con tipica morfologia, p16 possa essere considerata un markers surrogato di neoplasia HPV correlata. Al fine di una maggiore uniformità e riproducibilità, in attesa di più stringenti linee

---

<b>Definizione di positività per p16 IHC:</b> positività intensa nucleare e citoplasmatica >70% delle cellule neoplastiche		
<b>Ricorso a test aggiuntivi di conferma:</b>		
<b>Morfologia</b>	<b>p16 IHC</b>	<b>Test di conferma per HPV DNA</b>
NKSCC o NKSCC-M	+>70%	NO
	-/+<70%	SI
KSCC	+>70%	SI
	-/+<70%	NO
<i><b>Nota:</b> in genere p16 IHC nei carcinomi orofaringei risulta o completamente negativa o diffusamente e intensamente positiva. Pattern di colorazione "dubbi" si hanno in meno del 5% dei casi<sup>52</sup>.</i>		

**Tab. 5:** Raccomandazioni per la valutazione dello stato di HPV nei carcinomi orofaringei (College of American Pathologists<sup>34</sup>)

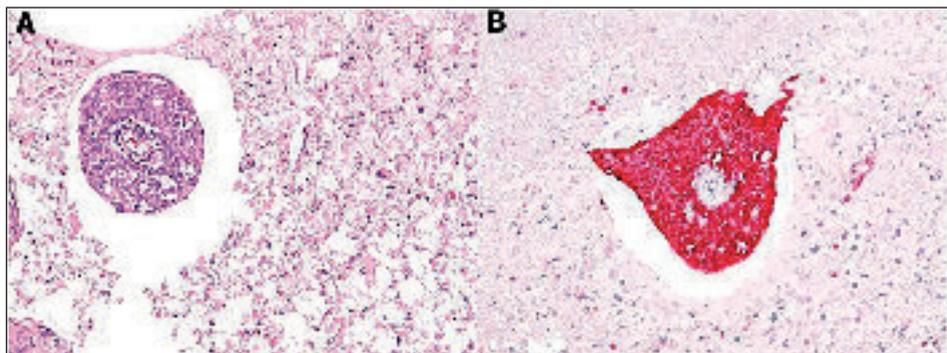
guida analoghe a quelle formulate per Her2 nella mammella, vengono anche formulate specifiche raccomandazioni per la sua valutazione ed un ottimale utilizzo integrato con gli altri test molecolari (tab. 5).

## **RUOLO DELLA CITOLOGIA**

La frequente assenza di lesioni displastiche preneoplastiche (come avviene per la cervice) e, soprattutto, limitazioni anatomiche (e.g. l'inaccessibilità della base linguale) e la prevalente origine delle neoplasie orofaringee dalle cripte tonsillari (difficilmente campionabili con brushing) spiegano ad oggi l'assenza di un equivalente orofaringeo del pap test<sup>59</sup>.

Al contrario l'elevata incidenza di metastasi linfonodali laterocervicali nei COF, spesso anche come iniziale e unica manifestazione clinica della malattia, fanno sì che la citologia agoaspirativa, integrata con la valutazione immunocitochimica dell'espressione di p16 e/o la determinazione dello stato di HPV, costituisca parte integrante dello staging clinico<sup>60-64</sup>. La determinazione dello stato di HPV nei SCC metastatici è clinicamente utile e rilevante:

- Nella ricerca della sede primitiva in pts con metastasi linfonodali laterocervicali o, più raramente, intraparotidiche<sup>64</sup>, da SCC occulto: la presenza di HPV orienta verso la sede primitiva orofaringea della neoplasia e dovrebbe essere sempre valutata in tale contesto clinico (Fig. 5);
- Nella pianificazione della terapia in quei pazienti (3-9%) con metastasi linfonodali da SCC in cui non è stato possibile, al termine delle procedure di staging, identificare una sede primitiva;



**Fig. 5:** Metastasi linfonodale laterocervicale da carcinoma squamoso tonsillare HPV/p16+: cell-block da ago aspirato (A: E&E; B: IHC per p16).

- Nella diagnosi differenziale tra metastasi cistiche da SCC e cisti laterali del collo (invariabilmente p16-).
- Nella definizione della prognosi e selezione dei pazienti per trial clinici, in assenza di altro materiale disponibile;
- Nella distinzione tra SCC de-novo e metastatici in pazienti con COF HR-HPV+; tale distinzione, spesso impossibile per la sostanziale similarità degli aspetti citomorfologici, può essere facilitata dalla conoscenza dello stato di HPV della neoplasia primitiva orofaringea e della lesione metacrona. In particolare le metastasi polmonari possono insorgere anche a notevole distanza di tempo, ma la presenza di HPV in SCC a sede polmonare esclude con ragionevole certezza la primitività.

Peraltro non vi è ad oggi nessun consenso su quale metodica utilizzare per la valutazione dello stato di HPV nei preparati citologici. Sebbene quasi tutte le metodiche utilizzate su materiale istologico possano essere applicate su striscio, spesso soffrono di notevoli limitazioni sia di interpretazione che correlate all'esiguità (e quindi rappresentatività) del materiale disponibile; tale ultimo aspetto riguarda anche eventuali citoinclusi contestualmente allestiti.

Le metodiche già validate per lo screening della cervice uterina (HCII e Cervista) possono essere utilizzate su materiale ottenuto da citoaspirati di metastasi linfonodali e da brushing o scraping di materiale bioptico o chirurgico a fresco; tali metodiche offrono una elevata sensibilità e specificità, unita a tempi di analisi estremamente rapidi, facilità di acquisizione del materiale diagnostico, semplicità di interpretazione e un basso costo<sup>62,65,66</sup> (casistica intraistituzionale 2009-2013) e costituiscono quindi una valida alternativa.

**keypoints**

*Con sempre maggiore frequenza un significativo numero di carcinomi orofaringei appare etiologicamente correlato ad infezione da HR-HPV. Questi carcinomi mostrano aspetti morfo-molecolari, clinici, prognostici e terapeutici significativamente diversi da quelli dei carcinomi della medesima sede correlati a fumo e alcool.*

*La diagnosi istopatologica attuale dei carcinomi orofaringei non può quindi prescindere da una classificazione morfologica e molecolare che, al minimo, consenta di confermare o escludere l'associazione causale con HR-HPV e sappia riconoscerne, e se necessario ridefinirne, gli associati parametri clinicamente e prognosticamente rilevanti.*

---

**BIBLIOGRAFIA**

1. Johnson N, Franceschi S, Ferlay L et al.: Tumours of the oral cavity and oropharynx. Squamous Cell Carcinoma. In: WHO Classification of Head and Neck Tumours. IARC Press, Lyon 2005; 168-175.
  2. Dahlstrom KR, Calzada G, Hanby JD et al.: An Evolution in Demographics, Treatment, and Outcomes of Oropharyngeal Cancer at a Major Cancer Center. A Staging System in Need of Repair. *Cancer* 2013; 1:81-89.
  3. Pannone G, Rodolico V, Santoro A et al: Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. *Inf Ag Canc* 2012;7:4.
  4. Snow AN, Laudadio J: Human Papillomavirus Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2010;17:394–403
  5. Kostareli E, Holzinger D, Hess J: New concepts for translational head and neck oncology: lessons from HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Frontiers in Oncology. Head Neck Cancers* 2012; vol. 2, article 36.
  6. Park BJ, Chiosea SI, Grandis JR: Molecular changes in multistage pathogenesis of head and neck cancer. *Cancer Biomark* 2012;9:325-339.
  7. Westra WH: The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S48-54.
  8. Chernock RD: Morphologic features of conventional squamous cell carcinoma of the oropharynx: 'keratinizing' and 'nonkeratinizing' histologic types as the basis for a consistent classification system. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S41-S47.
  9. Lewis JS, Khan RA, Masand RP et al: Recognition of nonkeratinizing morphology in oropharyngeal squamous cell carcinoma—a prospective cohort and interobserver variability study. *Histopathology* 2012; 60:427-436
  10. El-Mofty SK: HPV-related squamous cell carcinoma variants in the head and neck. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S55-62.
  11. Bishop JA, Ma XJ, Wang H et al: Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:185-192.
  12. Begum S, Westra WH: Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck is a mixed variant that can be further resolved by HPV status. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1044-50.
  13. Chernock RD, Lewis JS Jr, Zhang Q et al: Human papillomavirus-positive basaloid squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a distinct clinicopathologic and molecular subtype of basaloid squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2010; 41:1016-23.
  14. Mehrad M, Carpenter DH, Chernock RD et al: Characterization of the head and neck papillary squamous cell carcinoma variants: clinicopathological and molecular study with special reference to Human Papilloma Virus (HPV)association. *Mod Pathol* 2012; 25S:313A.
  15. Watson RF, Chernock RD, Wang X et al: Spindle Cell Carcinomas of the Head and Neck Rarely Harbor Transcriptionally-Active Human Papillomavirus. *Head Neck Pathol* 2013 Mar 28 (Epub ahead of print).
  16. Singhi AD, Stelow EB, Mills SE et al: Lymphoepithelial-like carcinoma of the oropharynx: a morphologic variant of HPV-related head and neck carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010, 34:800-805.
- 
-

17. Carpenter DH, Lewis JS, El-Mofty SK, et al: Undifferentiated carcinoma of the oropharynx: a human papillomavirus-associated tumor with a favorable prognosis. *Mod Pathol* 2011; 24:1306-1312.
  18. Masand RP, El-Mofty SK., XJ Mal et al: Adenosquamous Carcinoma of the Head and Neck: Relationship to Human Papillomavirus and Review of the Literature. *Head Neck Pathol* 2011, 5:108.116.
  19. Boland JM, Mc Phail ED, Garcia JJ et al: Detection of human papilloma virus and p16 expression in high-grade adenoid cystic carcinoma of the head and neck *Mod pathol* 2012, 25:529-536.
  20. Perez-Ordenez B, Irish JC, Yu ES et al: Human Papillomavirus-16 Associated Adenocarcinoma NOS of Base of Tongue. *Head Neck Pathol* 2012, Epub ahead of print.
  21. Hanna J, Reimann JD, Haddad RI et al: Human papillomavirus-associated adenocarcinoma of the base of the tongue. *Hum Pathol* 2013, Epub ahead of print.
  22. Bishop JA, Westra WH, Human Papillomavirus-Related Small Cell Carcinoma of the Oropharynx. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:1679-1684.
  23. Kraft S, Faquin WC, Krane JF: HPV-associated neuroendocrine carcinoma of the oropharynx: a rare new entity with potentially aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:321-30.
  24. Kusafuka K, Abe M, Iida Y et al: Mucosal large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck regions in Japanese patients: a distinct clinicopathological entity. *J Clin Pathol* 2012; 65:704-709.
  25. Haughey BH, Sinha P: Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2012; S13-S18.
  26. Psyrri A, Sasaki C, Vassilakopoulou M et al: Future directions in research, treatment and prevention of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S121-128.
  27. Lewis JS, Scantlebury JB, Luo J et al: Tumor cell anaplasia and multinucleation are predictors of disease recurrence in oropharyngeal squamous cell carcinoma, including among just the human papillomavirus-related cancers. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1036-1046.
  28. Chung E, Rho YS, Baek SK et al.: Does a growing tumour volume induce lymphangiogenesis? A study of oral/oropharyngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40:311-317.
  29. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:24-35.
  30. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A et al: Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Canc* 2008;122:2656-64.
  31. Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD et al: p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1088-1096.
  32. Lewis JS, Carpenter DH, Thorstad WL et al: Extracapsular extension is a poor predictor of disease recurrence in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011, 24:1413-1420.
  33. Alicandri-Ciuffelli M, Bonali M, Piccinini A et al: Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? *Eur Arch Otolaryngol* 2012 Dec 28 (ahead of print)
  34. Wenig BM, Barnes L, Carlson DL et al: Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the pharynx. College of American Pathologists; June 2012, version 3.2.0.0 (<http://www.cap.org>).
- 
-

35. Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB et al: Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010, 29:739-746.
  36. Morris LGT, Sikora AG, Patel SG et al: Second Primary Cancers After an Index Head and Neck Cancer: Subsite-Specific Trends in the Era of Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:739-746
  37. Chaturvedi AK: Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S16-S24.
  38. Duvvuri U, Myers JN: Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. *Current Probl Surg* 2009; 46:119-184.
  39. Kuo KT, Hsiao CH, Lin CH et al: The biomarkers of human papillomavirus infection in tonsillar squamous cell carcinoma-molecular basis and predicting favorable outcome. *Mod Pathol* 2008, 21:376-386.
  40. Evans MF, Matthews A, Kandil K et al: Discrimination of 'Driver' and 'Passenger' HPV in Tonsillar Carcinomas by the Polymerase Chain Reaction, Chromogenic In Situ Hybridization, and p16INK4a Immunohistochemistry. *Head Neck Pathol* 2011, 5:344-348.
  41. Bishop JA, Ma XJ, Wang H et al: Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1874-1882.
  42. Robinson M, Sloan P, Shaw R. Refining the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma using human papillomavirus testing. *Oral Oncol* 2010; 46:492-496.
  43. Snijders PJF, Heideman DA, Meijer CJ: Methods for HPV detection in exfoliated cell and tissue specimens. *APMIS* 2010; 118:520-528.
  44. Venuti A, Paolini F: HPV detection methods in head and neck cancer. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S63-74.
  45. NF. Schlecht, M Brandwein-Gensler, GJ. Nuovo et al.: A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol*. 2011 October; 24(10): 1295–1305.
  46. Cantley RL, Gabrielli E, Montevelli F et al: Ancillary Studies in Determining Human Papillomavirus Status of Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx: A Review. *Pathology Research International*, Volume 2011, doi:10.4061/2011/138469
  47. Rautava J, Syrjänen S: Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S3-S15.
  48. Soria JC, Rodriguez M, Liu DD et al: Aberrant promoter methylation of multiple genes in bronchial brush samples from former cigarette smokers. *Cancer Res* 2002; 62:351-355.
  49. Toyooka S, Maruyama R, Toyooka KO et al: Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non-small cell lung cancer. *Int J Canc* 2003; 153-60.
  50. Rischin D, Young R, Fisher R et al, Prognostic significance of HPV and p16 status in patients with oropharyngeal cancer treated on a large international phase III trial. *J Clin Oncol* 2009, 27 (15s): Abs 6004.
  51. Lewis JS: p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S75-S82.
  52. Robinson M, Schache A, Sloan P et al: HPV specific testing: a requirement for oropharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Pathol* 2012; 6:S83-S90.
  53. Doxtader EE, Katzenstein AA et al: The relationship between p16 expression and high-risk human papillomavirus infection in squamous cell carcinomas from sites other than uterine cervix: a study of 137 cases. *Hum Pathol* 2011;43:327-332
- 
-

54. Tamas L, Szentkúti G, Eros M et al: Differential biomarker expression in head and neck cancer correlates with anatomical localization. *Pathol Oncol Res* 2011; 17:721-727.
  55. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B et al: Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:945-954.
  56. Thomas J, Primeaux T: Is p16 immunohistochemistry a more cost-effective method for identification of human papilloma virus-associated head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Diagn Pathol* 2012; 16:91-99.
  57. Changqing M, Lewis JL: Small Biopsy Specimens Reliably Indicate p16 Expression Status of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol* 2012, 6:208-212.
  58. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. NCCN. Org 2012; version 1.2012
  59. Lingen MW: Brush-based cytology screening in the tonsils and cervix: there is a difference! *Cancer Prev Res* 2011; 4:1350-1352.
  60. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ et al: Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009; 119:2348-2354.
  61. Jarboe EA, Hunt JP, Layfield LJ: Cytomorphologic diagnosis and HPV testing of metastatic and primary oropharyngeal squamous cell carcinomas: a review and summary of the literature. *Diagn Cytopathol* 2012; 40:491-497.
  62. Krane JF: Role of Cytology in the Diagnosis and Management of HPV-Associated Head and Neck Carcinoma. *Acta Cytol* 2013; 57:117-126.
  63. Grimes R, Garcia-Buitrago MT, Jorda M et al: p16INKa immunocytochemistry in fine-needle aspiration cytology smears of metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Cytol* 2013; 57:33-37.
  64. Olsen SM, Moore EJ, Koch CA et al: Oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma with metastasis to the parotid lymph nodes. *Oral Oncol* 2011; 47:142-144.
  65. Bishop JA, Maleki Z, Valsamakis A et al: Application of the hybrid capture 2 assay to squamous cell carcinomas of the head and neck: a convenient liquid-phase approach for the reliable determination of human papillomavirus status. *Cancer Cytopathol.* 2012; 120:18-25;
  66. Solomides CC, Bibbo M, Wang ZX.: Assessment of fine needle aspiration specimen adequacy for high-risk HPV detection and genotyping in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Cytol.* 2012; 56:196-198
- 
-

## **LINEE DI RICERCA: PERCHÉ L'OTORINOLARINGOIATRA DEVE PARTECIPARE A STUDI "BIOLOGICI"**

G. BALDASSARRE, B. BELLETTI

### **INTRODUZIONE**

Negli ultimi dieci anni sono stati fatti sostanziali progressi nella diagnostica e nelle terapie dei tumori solidi. Oltre ad un netto miglioramento nell'uso degli agenti chemioterapici e della radioterapia, sono emersi nuovi validi approcci terapeutici. Questi includono la possibilità di interferire con vie di segnalazione intracellulari associate ad aberrazioni genetiche intrinseche alle cellule tumorali, ma anche l'interferenza con meccanismi estrinseci alla cellula tumorale, come per esempio la regolazione dell'angiogenesi tumorale e/o il rapporto fra microambiente e cellule tumorali.

Nei tumori squamosi dell'orofaringe (OSCC) il miglioramento nella somministrazione delle terapie convenzionali (chirurgia, radioterapia e chemioterapia, in modalità singola o in combinazione) ha portato, negli ultimi 20 anni, ad un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti in fasi iniziali di malattia. Tuttavia, non si sono avuti risultati altrettanto soddisfacenti per i pazienti con malattia avanzata o in pazienti con recidiva/metastasi a distanza.

Questi dati clinici hanno stimolato l'utilizzo di terapie a bersaglio molecolare come agenti singoli o in associazione alla terapia convenzionale anche nei pazienti con OSCC, come più ampiamente trattato in un successivo capitolo di questo update.

I primi trials clinici con farmaci a target molecolare hanno però dimostrato nel loro insieme che per beneficiare di una particolare "targeted therapy" è altamente necessaria un'accurata selezione dei pazienti da trattare. E inoltre, è chiaramente emerso che per identificare/scegliere la corretta "targeted therapy" è fondamentale basarsi sul profilo molecolare di ogni tumore, anche in OSCC.

Proprio in quest'ottica, esiste ormai un consenso internazionale sulla necessità di disegnare studi multi-centrici e multi-disciplinari mirati all'identificazione di validi biomarcatori predittivi di sensibilità o resistenza al trattamento e di nuovi potenziali bersagli terapeutici, specifici per i tumori OSCC, al fine di ottenere un trattamento appropriato, più efficace e meno tossico.

---

---

È quindi evidente che per fare un progresso sostanziale nella terapia dei pazienti OSCC è necessario passare dall'era della cura basata esclusivamente sull'anatomia a quella basata sulla biologia dei tumori OSCC, che per molti versi differisce dalla biologia di altri tumori solidi. Possiamo infatti con certezza affermare che, anche se le cure basate su un criterio anatomico (chirurgia e radioterapia) rimangono il perno su cui basare la cura per i pazienti OSCC con malattia localmente avanzata, un miglioramento della sopravvivenza globale potrà essere raggiunto solo selezionando meglio i pazienti per ciascuna terapia disponibile ed introducendo nuovi e più efficaci trattamenti.

In questo capitolo affronteremo quindi quali sono stati i più recenti avanzamenti nello studio della biologia dei tumori OSCC e come questi possano essere applicati alla pratica clinica, nel tentativo di fornire ai pazienti cure più efficaci e meno tossiche.

## **VIE DI SEGNALAZIONE ALTERATE IN OSCC E TERAPIE MOLECOLARI**

Negli ultimi anni sono stati chiaramente identificati i tratti distintivi dei tumori umani e come questi possano essere racchiusi in  $7^1$  (secondo una visione riduzionista) o  $10^2$  (secondo una più moderna rivisitazione) caratteristiche fondamentali, comuni in parte o in toto a tutti i tipi di tumori. Queste caratteristiche comprendono diverse capacità biologiche che vengono acquisite durante lo sviluppo tumorale<sup>3, 4</sup> e costituiscono in realtà una semplificazione, che tuttavia ci aiuta a razionalizzare la complessità della malattia neoplastica.

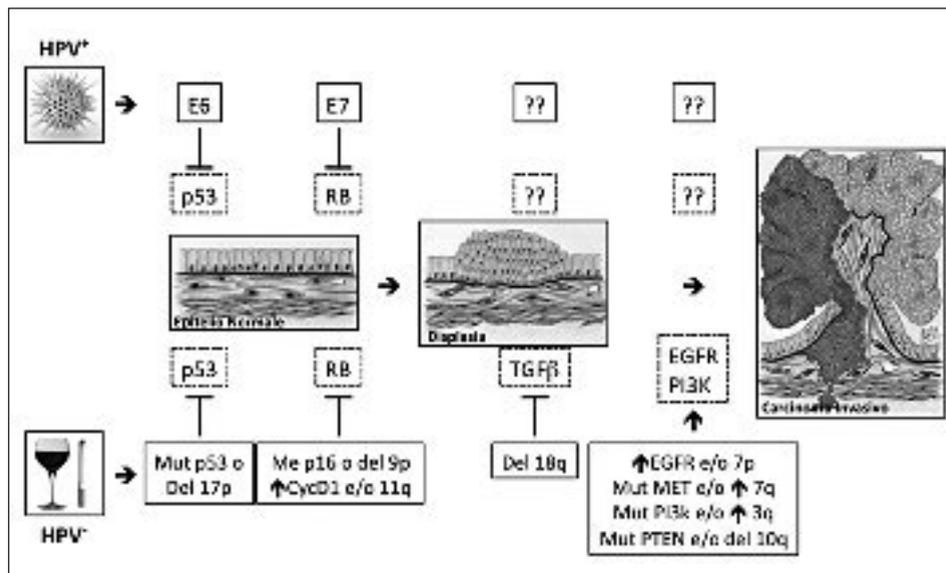
Come già ipotizzato e dimostrato nei tumori del colon<sup>5</sup>, l'evoluzione clonale a stadi successivi è stata recentemente ricapitolata nei tumori OSCC e le alterazioni fondamentali presenti in questo tipo di tumori sono state identificate<sup>3, 6</sup>.

La caratterizzazione molecolare ha permesso di definire non solo quali siano le più frequenti alterazioni molecolari passando da uno stadio normale ad uno stadio premaligno, ma anche di evidenziare l'esistenza di alterazioni molecolari "dominanti" che possono tradursi in importanti indicazioni terapeutiche.

Un esempio evidente nei tumori OSCC è l'infezione da papilloma virus (HPV). Si stima che circa il 30% dei tumori OSCC sia causato da infezione da HPV<sup>7</sup>. Studi clinici hanno chiaramente dimostrato che i tumori OSCC HPV positivi (HPV<sup>+</sup>) hanno una prognosi notevolmente migliore di quelli HPV negativi (HPV<sup>-</sup>)<sup>8</sup>. Di conseguenza la presenza di un'infezione da HPV, valutata mediante Real Time PCR o, meglio ancora, attraverso la presenza di anticorpi anti-HPV o degli antigeni E6 o E7 di HPV, deve essere definita come un fattore prognostico indipendente e, come tale, far parte del processo diagnostico per i pazienti OSCC<sup>7</sup>.

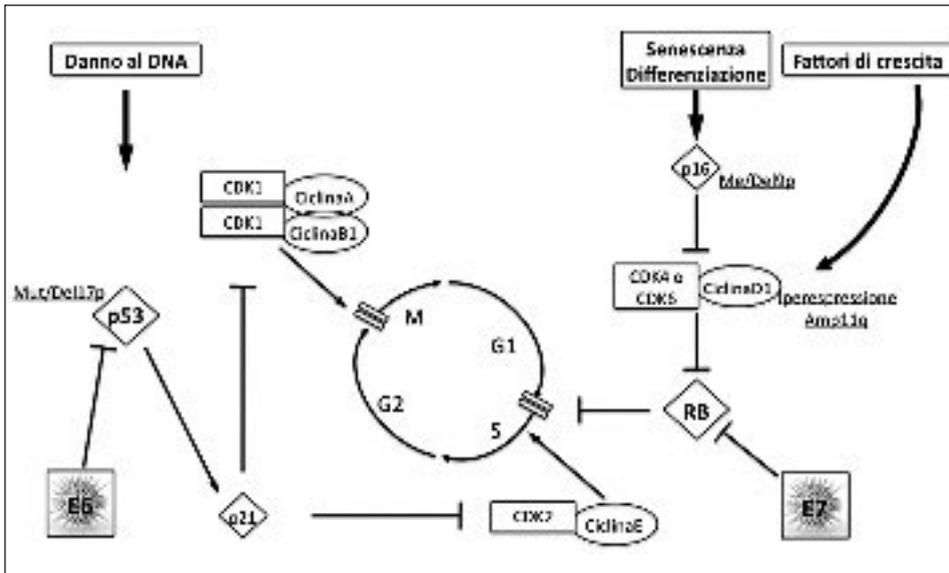
---

---



**Fig. 1:** Alterazioni molecolari riscontrate nei OSCC HPV<sup>+</sup> e HPV<sup>-</sup>. In entrambi i tipi di trasformazione le prime vie di segnalazione alterate sono la via di p53 e di RB. Nella trasformazione indotta da HPV gli oncogeni virali E6 ed E7 inibiscono direttamente le proteine p53 ed RB. Nei tumori HPV<sup>-</sup> altri fattori cancerogeni, primi fra tutti l'associazione fumo-alcool, inducono alterazioni genetiche e/o epigenetiche che portano all'inattivazione delle vie di segnalazione di p53 e di RB (vedi testo per una spiegazione più dettagliata). Nei riquadri sono riportati in linea continua le alterazioni genetiche e in linea tratteggiata le modificazioni delle vie di segnalazione intracellulari. Legenda: Mut = Mutazione; Del = Delezione; Me = Metilazione; ↑ = Iperespressione o amplificazione; I numeri e le lettere indicano il cromosoma ed il braccio interessato dalla delezione o amplificazione.

Da un punto di vista molecolare l'osservazione che i tumori HPV<sup>+</sup> abbiano una prognosi migliore di quelli HPV<sup>-</sup> è tuttavia difficile da spiegare. Infatti le vie di segnalazione molecolari su cui agisce il virus HPV sono le stesse trovate alterate nella cancerogenesi a stadi dei tumori OSCC<sup>3,6</sup> (Figura 1). Il virus HPV, nelle sue varianti più aggressive (soprattutto i ceppi HPV16 e HPV18), codifica per due potenziali oncogeni denominati E6 ed E7. Studi di virologia e biologia molecolare dei primi anni novanta hanno dimostrato che la proteina codificata dal gene E6 inattiva direttamente il gene oncosoppressore p53, mentre la proteina E7 inibisce l'azione del gene oncosoppressore Retinoblastoma (RB). Nei tumori HPV<sup>-</sup> le prime alterazioni molecolari riscontrate nel passaggio da epitelio normale ad epitelio displastico (Figura 1) sono proprio a carico di queste due vie di segnalazione ed hanno il compito di limitare la proliferazione cellulare. Nei tumori OSCC HPV<sup>-</sup>, infatti, il gene p53 è inattivato per mutazione diretta o per delezione in emi- o omo-zigosi del braccio corto del cromosoma 17 (del 17p). Metodi alternativi di inattivazione funzionale della proteina p53 sono presenti nei tumori OSCC, anche se più raramente, e coinvolgono il controllo



**Fig. 2:** *Regolazione del ciclo cellulare e sue alterazioni in OSCC HPV<sup>+</sup> e HPV<sup>-</sup>.* La progressione del ciclo cellulare nelle sue diverse fasi è regolata dall'azione controllata di complessi ciclina/CDK. Stimoli esterni agiscono sull'attività di questi complessi sia stimolandoli che inibendoli. L'attività dei complessi ciclina/CDK è necessaria per superare i punti di controllo (||), nel passaggio tra la fase G1 ed S e tra fase G2 ed M. Diversi complessi agiscono in diverse fasi del ciclo cellulare. I fattori di crescita stimolano la proliferazione aumentando l'attività dei complessi ciclinaD1/CDK4-6 in modo da inattivare la proteina RB e permettere il passaggio fra le fasi G1 e S. I segnali pro-senescenza e pro-differenziazione aumentano invece i livelli della proteina p16 che inibisce in maniera specifica i complessi ciclinaD1/CDK4-6. Una volta passata in fase S la cellula è destinata a completare la divisione mitotica, a meno che non venga riscontrato un errore di replicazione o la presenza di danno al DNA. In questo caso aumentati livelli di p53 inducono l'espressione dell'inibitore p21 che blocca l'attività dei complessi ciclina A-B1/CDK1 e arresta le cellule in fase G2, impedendo il completamento della divisione cellulare. In figura sono sottolineati i principali modi di inattivazione di questi controlli, riscontrati nei tumori OSCC HPV<sup>-</sup> ed il meccanismo di azione degli antigeni E6 ed E7 di HPV.

della stabilità proteica<sup>9</sup>. Il gene RB è invece molto raramente mutato nei tumori OSCC e la sua funzione è inibita dalla iperespressione dei complessi CiclinaD1/CDK4 o CiclinaD1/CDK6 o dalla perdita dell'espressione del gene CDKN2A che codifica per la proteina p16, per metilazione o per delezione del cromosoma 9p. La proteina p16, infatti, inattiva direttamente i complessi ciclina D1/CDK4/6 e favorisce così l'inibizione della proliferazione da parte della proteina RB (Figura 2).

La funzione principale delle proteine p53 ed RB è quella di controllare la corretta proliferazione cellulare, agendo sulla regolazione del ciclo cellulare (Figura 2). Da un lato la proteina RB deve essere inattivata attraverso la fosforilazione da parte dei complessi ciclina/CDK (in particolare ciclinaD1/CDK4 o CDK6 e ciclinaE/CDK2) per permettere il passaggio

fra la fase G1 ed S del ciclo cellulare in risposta a stimoli pro-proliferativi; dall'altra la proteina p53, indotta da fattori di stress quali il danno al DNA, assicura che la replicazione cellulare sia accompagnata dalla fedeltà nella duplicazione genica. Infatti, in presenza di danno al DNA, la proteina p53 viene stabilizzata ed induce l'espressione dell'inibitore universale dei complessi ciclina/CDK, p21, che impedisce il completamento del ciclo cellulare bloccando le cellule in fase S o G2, almeno fintanto che il danno non sia stato riparato.

È quindi evidente che nella genesi dei tumori OSCC, siano essi derivati da infezioni HPV o da mutazioni genetiche indotte da altri fattori oncogenici in cellule dell'epitelio orofaringeo, il primo passaggio fondamentale è l'acquisizione di tre requisiti fondamentali per una cellula tumorale<sup>1,2</sup> e cioè l'insensibilità agli stimoli che inibiscono la proliferazione, l'autosufficienza rispetto ai segnali proliferativi e la capacità di proliferare illimitatamente. Questi tre requisiti sono ottenuti tramite l'inattivazione delle proteine RB e p53.

Quali siano le differenze molecolari che rendono i tumori HPV<sup>+</sup> a prognosi migliore (Figura 1) non è ancora chiaro e riuscire a spiegare questo aspetto potrebbe aiutare nel disegnare terapie mirate più efficaci nei tumori HPV<sup>-</sup>.

Quello che sembra evidente nei tumori HPV<sup>-</sup>, è che mutazioni aggiuntive a carico di altre vie di segnalazione sono necessarie per la formazione di un carcinoma invasivo (Figura 1). In particolare, si è visto che le vie intracellulari in grado di prevenire la morte cellulare, come quelle attivate dal recettore per l'Epidermal Growth Factor (EGFR)<sup>10</sup> e dall'Inositolo 3-Fosfato (PI3K)<sup>11</sup> o in grado di indurre la transizione epitelio-mesenchimale (EMT), come la via attivata dal fattore di crescita trasformante TGF $\beta$ <sup>12, 13</sup> hanno rilevanza maggiore rispetto ad altre. Purtroppo, a differenza di altri tumori, quali i tumori mammari HER2<sup>+</sup><sup>14</sup> o i tumori polmonari mutati per EGFR<sup>15</sup> o i melanomi con mutazioni del gene B-Raf<sup>16</sup>, per ora non sono stati identificati nei tumori OSCC mutazioni a carico di oncogeni dominanti. Questo aspetto naturalmente crea non pochi problemi nell'identificare possibili e validi target terapeutici. La teoria della dipendenza del tumore da un oncogene, la cosiddetta "oncogene addiction", dimostrata non solo nei modelli animali ma anche con trial clinici nell'uomo, prevede infatti che se un tumore dipende dall'attività di un determinato oncogene, una volta inattivato questo oncogene, il tumore tende a regredisce rapidamente. Gli esempi più classici che avvalorano questa teoria sono l'efficacia dell'Imatinib nella leucemia mieloide cronica, o quella degli inibitori di B-Raf nei melanomi o del Trastuzumab nei tumori mammari HER2<sup>+</sup> o del Gefitinib nei tumori polmonari mutati in EGFR<sup>14-16</sup>, anche se purtroppo bisogna tenere presente che fenomeni di resistenza spontanea o acquisita sono noti per tutti gli esempi menzionati.

Tuttavia nel caso dei tumori OSCC non è stato ancora possibile identificare un oncogene dominante e, pertanto, non è ancora stato possibile progettare terapie molecolari mirate potenzialmente efficaci.

---

---

È quindi importante concentrare gli sforzi di clinici e ricercatori nel tentativo di identificare biomarcatori che possano sub-classificare i tumori OSCC in base alle loro caratteristiche molecolari, in modo da poter prevedere l'efficacia di uno o più inibitori molecolari da usare singolarmente o in combinazione con la chemioterapia classica.

## POSSIBILI BIOMARCATORI IN OSCC

Come descritto in precedenza, la presenza del virus HPV rappresenta un ottimo marcatore prognostico nei tumori OSCC. Purtroppo, la presenza di HPV non è altrettanto utile nel predire che tipo di terapia utilizzare, cioè non è un buon marcatore predittivo di risposta ad una determinata terapia. Studi di immunoistochimica hanno dimostrato che l'espressione di p16 è un biomarcatore prognostico altrettanto efficace in grado di identificare i pazienti a prognosi migliore<sup>8</sup>. È ipotizzabile che la valutazione combinata dell'espressione di p16 e della presenza di HPV sia in grado di predire in maniera anche più precisa i pazienti a prognosi migliore, che pertanto potrebbero ricevere una terapia meno aggressiva<sup>8</sup>. L'espressione di p16 è in genere associata alla presenza di HPV<sup>8, 17</sup>, ma è altresì interessante notare che i pochi casi di OSCC che presentano l'espressione di p16 in assenza di HPV hanno una prognosi simile ai tumori HPV<sup>+</sup>. Questo dato interessante, che andrebbe confermato su casistiche più ampie, suggerisce che i tumori p16 positivi hanno comunque alterazioni biologiche molto simili a quelli HPV<sup>+</sup>. Il fatto che, a livello molecolare, p16 agisca sulla funzione dei complessi ciclina D1-CDK4/6 (figura 2) lascia ipotizzare che nei tumori p16 negativi l'attività di questi complessi kinasici possa essere molto alta e che quindi la loro inibizione potrebbe rappresentare un target terapeutico molecolare potenzialmente valido. Inibitori specifici di CDK4 e CDK6 sono attualmente in corso di studio in diversi trial clinici per differenti tipi di tumori solidi probabilmente dipendenti dall'inattivazione di p16 o dall'iperespressione di ciclina D1-CDK4/6, con risultati soddisfacenti<sup>18-20</sup>. Si può pertanto ipotizzare inibitori specifici di CDK4 e CDK6, come agenti singoli o in combinazione con la chemioterapia tradizionale, possano rappresentare un'opportunità terapeutica anche in tumori OSCC. Studi in vitro e in modelli murini saranno necessari per aprire la strada ad eventuali applicazioni cliniche di questi inibitori nei tumori OSCC HPV<sup>-</sup>. Proprio l'utilizzo di p16 come biomarcatore per selezionare i pazienti potenzialmente responsivi a questo trattamento molecolare potrebbe rivelarsi una scelta valida.

Una recente revisione della letteratura<sup>21</sup> riporta con accuratezza i possibili biomarcatori prognostici e/o predittivi nei tumori OSCC. C'è però da sottolineare che con l'eccezione dei citati HPV e p16 non ci sono dati clinici sufficienti per utilizzare queste molecole nella pratica clinica. È quindi necessario uno sforzo congiunto di clinici, patologi e ricercatori per fornire

---

validi dati pre-clinici a sostegno di questi biomarcatori aiutare nel tentativo di predire la prognosi, la risposta alla terapia o nell'indicare nuovi approcci terapeutici, soprattutto nei tumori OSCC HPV-.

## **NUOVI APPROCCI SPERIMENTALI IN OSCC**

Recenti studi su molti tipi di tumori solidi, compresi gli OSCC, indicano che una nuova classe di geni, i microRNA, potrebbero fungere da biomarcatori ottimali per le loro proprietà biologiche<sup>22</sup>. I microRNA sono infatti piccole molecole molto stabili facilmente dosabili non solo nei tessuti tumorali ma anche nei fluidi biologici, esono espresse in maniera tessuto specifico. La loro espressione è spesso alterata nei tumori umani dove possono servire per classificare non solo l'istotipo tumorale ma anche prognosi e risposta alle terapie<sup>22</sup>.

Un recente esempio è stato fornito nei tumori del rinofaringe<sup>23</sup> dove si è dimostrato che l'espressione di specifici microRNA può integrare e migliorare il valore prognostico delle variabili biologiche del tumore. La tecnologia necessaria per valutare l'espressione di questa classe di geni è ormai disponibile in molti laboratori ed è ipotizzabile che nel giro di pochi anni la loro valutazione come biomarcatori prognostici o predittivi possa diventare una routine. Anche in questo caso è necessario che ci sia una stretta collaborazione fra clinici e ricercatori per identificare e validare i microRNA più promettenti e corretti come biomarcatori nei tumori OSCC. A questo proposito è auspicabile che possano al più presto partire studi multicentrici clinico-sperimentali che possano in breve tempo raccogliere un numero sufficiente di casi utili per validare i dati già pubblicati in letteratura o selezionare nuovi marcatori per importanti variabili cliniche, quali la recidiva loco regionale, la formazione di secondi tumori e la formazione di metastasi linfonodali o a distanza. Infatti, il limite di quasi tutti gli studi riguardanti l'espressione o il ruolo dei microRNA nei tumori OSCC ad oggi è rappresentato dal fatto che si tratta di studi su casistiche di pazienti molto limitate e che quindi non possono essere considerati definitivi.

Un'ulteriore opportunità concreta verso la comprensione della biologia dei tumori OSCC viene dalle nuove tecniche di sequenziamento del DNA. Questo enorme sviluppo tecnologico ha fatto sì che oggi sia possibile sequenziare l'intero genoma umano in un tempo molto limitato e con prezzi ancora alti se pensiamo a un'applicazione clinica, ma assolutamente accessibili per scopi di ricerca. L'applicazione di questa tecnologia ai tumori OSCC ha inaspettatamente identificato Notch1 come gene onco-soppressore per questo tipo di tumori<sup>24, 25</sup>. Nel genoma umano esistono 4 geni Notch (Notch1-4) che sono stati implicati nel passaggio di informazioni da cellula a cellula e che sono stati implicati nel mantenimento della staminalità cellulare, il che suggerisce un possibile ruolo della via di Notch nello sviluppo tumorale (vedi oltre).

---

---

Inoltre, il sequenziamento completo genoma dei tumori OSCC ha dimostrato che il tasso di mutazione dei tumori HPV<sup>+</sup> è circa la metà rispetto a quello osservato in tumori HPV<sup>-</sup><sup>25</sup>, dato questo che fornisce una importante spiegazione molecolare all'aumentata complessità dei tumori HPV- ed alla loro peggior prognosi. Inoltre, il sequenziamento completo del genoma di tumori OSCC ha confermato che il gene più frequentemente mutato in tumori HPV<sup>-</sup> è l'oncosoppressore p53 e che le mutazioni a carico di p53 e CDKN2A (il gene che codifica per la proteina p16) si osservano solo nei tumori HPV<sup>-</sup><sup>25</sup>. Quindi l'analisi imparziale e obiettiva del genoma dei tumori OSCC, da un lato ha confermato i dati di letteratura sulla centralità delle vie di p53 e RB nella genesi di questi tumori e, dall'altro, ha messo in luce che i processi differenziativi indotti dal gene Notch1 sono probabilmente fondamentali nella regolazione della progressione tumorale. Ora sarà necessario approfondire sperimentalmente questi dati in modo da poter verificare al più presto se Notch1 rappresenta effettivamente quel target molecolare finora mai identificato ma clinicamente rilevante almeno per una parte dei tumori OSCC.

## IL CONCETTO DI CELLULA STAMINALE TUMORALE IN OSCC

È interessante notare che la via di segnalazione di Notch è alterata in molti tipi di tumori, sia solidi sia ematologici quali il tumore della mammella<sup>26</sup> o le leucemie T acute<sup>27</sup>. In questi tumori Notch è in genere iperattivo e funziona da oncogene, mentre il suo ruolo ipotizzato nei tumori OSCC è quello di oncosoppressore<sup>24, 25</sup>. Questo dato, in apparenza discordante dalla letteratura appena citata, è in realtà in accordo con altre evidenze sperimentali che indicano Notch1 come necessario per inibire la crescita dei carcinomi squamosi nel topo<sup>28</sup>. Questa nozione, oltre a dimostrare che la storia naturale dei vari tumori umani è molto diversa e che le alterazioni molecolari necessarie per lo sviluppo di un determinato istotipo tumorale non valgono per un altro, lega la genesi dei tumori OSCC al concetto di cellula staminale tumorale<sup>29</sup>. Infatti, grazie a studi di biologia umana e animale, è stato dimostrato che la via di Notch è fondamentale nella divisione asimmetrica tipica delle cellule staminali<sup>30</sup>, un processo che sembra essere deregolato nelle cellule tumorali in grado di formare tumore e che sono quindi state definite "cellule staminali tumorali" o anche "cellule inizianti il tumore"<sup>29</sup>. Le cellule staminali tumorali sono state identificate in diversi tipi di tumore, compresi i OSCC<sup>31</sup>, ed è stato proposto abbiano proprietà diverse rispetto alle cellule tumorali non staminali, sia in termini di capacità invasive che in termini di resistenza ai comuni agenti chemoradioterapici<sup>29, 31</sup>. Inoltre, l'insorgenza dei tumori OSCC è stata associata alla presenza di infiammazione cronica e del processo di EMT<sup>3, 6, 32</sup> e questi aspetti sono centrali anche per la crescita delle cellule staminali tumorali<sup>33</sup>, avvalorando quindi la possibilità che le cellule staminali tumorali

---

rivestano un ruolo effettivo nella patogenesi di OSCC. Riuscire a stabilire con certezza se le cellule staminali tumorali effettivamente esistono in OSCC e quali proprietà abbiano rappresenterebbe un passo potenzialmente importante verso la cura di questa malattia.

## CONCLUSIONI

Negli ultimi anni sono stati fatti grandi passi nella comprensione della biologia dei tumori OSCC. L'evidenza clinico-sperimentale dell'esistenza di due tipi principali di tumori (HPV<sup>+</sup> e HPV<sup>-</sup>) a diversa biologia e diversa prognosi si rifletterà a breve nella pratica clinica. Possiamo già ipotizzare per i tumori HPV<sup>+</sup> e/o p16 positivi un trattamento meno aggressivo e più conservativo. Per i tumori HPV<sup>-</sup> molto è stato chiarito ma molto deve ancora essere fatto e l'unica strada che sembra possa portare a nuove conoscenze e ad un miglioramento delle possibilità di cura è quella che unisce studi clinici a studi sperimentali per identificare nuovi marcatori molecolari paziente predittivi ma soprattutto terapeutici. L'affinamento delle tecniche chirurgiche e radio-chemioterapiche, infatti, ha raggiunto livelli elevatissimi che però sembrano non bastare, specialmente nei tumori localmente avanzati. La possibilità di utilizzare in studi clinici retrospettivi o prospettici nuove tecnologie di sequenziamento e/o nuovi potenziali biomarcatori, come i microRNA, fa intravedere nuove opportunità di ricerca e cura che aprono alla speranza di una terapia più efficace e meno tossica anche per i pazienti con tumori OSCC localmente avanzati.

### **keypoints**

*Nelle neoplasie dell'orofaringe la terapia basata su caratteristiche anatomiche del tumore si è dimostrata efficace negli stadi precoci di malattia ma molto meno nei tumori localmente avanzati; per questa ragione si rende necessario passare a terapie che tengano conto della biologia di questi tumori.*

*Esistono almeno due tipi distinti di tumori orofaringei, a differente eziologia e differente prognosi. L'utilizzo dell'espressione di HPV e di p16 come biomarcatori prognostici potrà essere utilizzata per selezionare pazienti a prognosi migliore che potrebbero giovare di una terapia meno aggressiva.*

*L'analisi molecolare ad ampio spettro dei tumori orofaringei ha evidenziato potenziali biomarcatori predittivi di risposta e/o nuovi potenziali bersagli terapeutici che devono al più presto essere confermati in studi clinico-sperimentali disegnati ad hoc.*

*Data la complessità della patologia è necessario disegnare studi multicentrici prospettici in grado di convalidare in breve tempo nuovi trattamenti biologici dimostratisi efficaci in modelli preclinici e/o nuovi biomarcatori prognostici e predittivi in grado di indirizzare meglio l'approccio terapeutico ai singoli pazienti.*

**Bibliografia**

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70.
  2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646-74.
  3. Leemans CR, Braakhuis BJ and Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11:9-22.
  4. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194: 23-8.
  5. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
  6. Masuda M, Toh S, Wakasaki T et al. Somatic evolution of head and neck cancer—biological robustness and latent vulnerability. *Mol Oncol* 2013; 7:14-28.
  7. Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T et al. Human Papillomavirus Infections and Upper Aero-Digestive Tract Cancers: The ARCAGE Study. *J Natl Cancer Inst* 2013; Mar 16 E-Pub.
  8. Ang KK, Sturgis EM. Human Papillomavirus as a Marker of the Natural History and Response to Therapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Sem Rad Onc* 2012; 22: 128-42.
  9. Kruse JP, Gu W. Modes of p53 regulation. *Cell* 2009; 137: 609-22.
  10. Freudlsperger C, Burnett JR, Friedman JA et al. EGFR-PI3K-AKT-mTOR signaling in head and neck squamous cell carcinomas: attractive targets for molecular-oriented therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2011 Jan;15(1):63-74.
  11. Sadeghi N Gerber DE. Targeting the PI3K pathway for cancer therapy. *Future Med Chem* 2012; 4: 1153-69.
  12. Heldin CH, Vanlandewijck M, Moustakas A. Regulation of EMT by TGF $\beta$  in cancer. *FEBS Lett*. 2012; 586: 1959-70.
  13. White RA, Malkoski SP, Wang XJ. TGF $\beta$  signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2010; 29: 5437-46.
  14. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA et al. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 1308-17.
  15. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011; 74: 469-73.
  16. Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol*. 2013; 14: e60-9.
  17. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *New Eng J Med* 2010; 363: 24-35.
  18. Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 568-76.
  19. Leonard JP, LaCasce AS, Smith MR et al. Selective CDK4/6 inhibition with tumor responses by PD0332991 in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2012; 119: 4597-607.
  20. Roberts PJ, Bisi JE, Strum JC et al. Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 476-87.
- 
-

21. Grimminger CM, Danenberg PV. Update of prognostic and predictive biomarkers in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268: 5-16.
  22. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med* 2012; 4: 143-59.
  23. Liu N, Chen NY, Cui RX et al. Prognostic value of a microRNA signature in nasopharyngeal carcinoma: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 633-41.
  24. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011; 333:1154-7.
  25. Stransky N, Egloff AM, Tward AD et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011; 333: 1157-60.
  26. Reedijk M. Notch signaling and breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2012; 727:241-57
  27. Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 2012; 122: 3398-406.
  28. Nicolas M, Wolfer A, Raj K et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet.* 2003; 33: 416-21.
  29. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med* 2011; 17: 313-9.
  30. Koch U, Lehal R, Radtke F. Stem cells living with a Notch. *Development.* 2013; 140: 689-704.
  31. Bhajee F, Pepper DJ, Pitman KT et al. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: a review of current knowledge and future applications. *Head Neck.* 2012; 34: 894-9.
  32. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1143-54.
  33. Zhou C, Liu J, Tang Y et al. Inflammation linking EMT and cancer stem cells. *Oral Oncol* 2012; 48: 1068-75.
- 
-



## CLINICA: LA MULTISTEP ENDOSCOPY

E. CROSETTI, A. FULCHERI, G.L. FADDA,  
V. MONTICONE, M. FANTINI, G. SUCCO

### INTRODUZIONE

Negli ultimi anni lo studio endoscopico delle vie aereo-digestive superiori (VADS) è stato implementato da nuovi tools tecnologici, strumenti che consentono di ottenere informazioni sul comportamento biologico di una lesione, oltre che identificare forme iniziali, altrimenti non visibili<sup>1</sup>.

Attualmente i tools endoscopici più promettenti sono l'endoscopia ad autofluorescenza (AF) e l'endoscopia narrow band imaging (NBI), oggi lo strumento di endoscopia "biologica" a disposizione più accurato.

L'impiego sequenziale e razionale dei diversi tools disponibili ha consentito di sviluppare per lo staging delle neoplasie laringee una metodica endoscopica a cascata, definita *multistep endoscopy*. Tale metodica prevede l'impiego sequenziale dell'endoscopia white light (WL) accoppiata a telecamera ad alta definizione, della stroboscopia, dell'endoscopia ad autofluorescenza e dell'endoscopia NBI, indagini eseguite con telescopi rigidi con varie angolazioni, prima con paziente sveglio poi in narcosi<sup>2</sup>. L'applicazione di questa metodologia diagnostica nel work-up diagnostico delle lesioni laringee consente un miglioramento della sensibilità e del valore predittivo positivo e negativo rispetto all'endoscopia tradizionale (in particolar modo nei casi di lesioni precancerose), un miglioramento nella definizione dell'estensione superficiale della lesione e la ricerca di neoplasie sincrone / metacrone in corso di follow-up.

Negli ultimi anni l'utilizzo di questi nuovi tools endoscopici è stato esteso anche ad altri distretti delle VADS; vari studi hanno confermato l'utilità della valutazione in AF e NBI anche in lesioni del cavo orale e dell'orofaringe<sup>3,4</sup>.

### LA MULTISTEP ENDOSCOPY

#### Endoscopia ad autofluorescenza (AF)

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, in parte dissipando calore (conversione interna), in parte attraverso la liberazione di radiazioni elettromagnetiche nello spettro del visibile (fluorescenza)<sup>5,6,7</sup>.

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.

Quando esposte ad eccitazione con luce blu, i fluorofori endogeni presenti nello strato sottomucoso, emettono autofluorescenza con una luce a lunghezza d'onda maggiore. Un filtro posto davanti alla telecamera permette il passaggio solo della luce con lunghezza d'onda tra 500 e 630 nm, eliminando così l'interferenza della luce blu eccitante. Durante l'endoscopia AF le lesioni non neoplastiche appaiono di colore verde fluorescente, mentre quelle neoplastiche viola o magenta<sup>8</sup>.

Il fenomeno dell'autofluorescenza è noto dal 1924<sup>9</sup>, ma solo 60 anni dopo è stata descritta la possibilità di distinguere i tessuti normali da quelli neoplastici impiegando il principio fisico della fluorescenza<sup>10</sup>.

Negli ultimi 15 anni sono stati condotti numerosi studi per definire le caratteristiche di fluorescenza dei tessuti umani (apparato urinario, digerente, respiratorio)<sup>11,12</sup>. In ambito otorinolaringoiatrico l'AF è stata impiegata soprattutto per lo studio delle neoplasie laringee, meno nella valutazione delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche del cavo orale ed orofaringe.

Da un punto di vista strumentale, per sfruttare appieno le potenzialità clinico-diagnostiche dell'endoscopia ad autofluorescenza, è necessario disporre di:

- telecamera 3CCD (Color Charged-Coupled Device) ad elevata risoluzione;
  - sorgente luminosa xenon, con possibilità di commutazione dalla modalità luce bianca a quella ad autofluorescenza;
  - telescopi rigidi a lenti cilindriche (diametro 5 mm, lunghezza 24 cm) con visione diretta ed angolata a 0°, 30° e 70°, dotati di commutatore per filtro ad autofluorescenza.
-

### **Sistemi di enhancement ottico – NBI**

La narrow band imaging (NBI)<sup>13,14,15,16</sup> impiega come fonte di illuminazione solo alcune frequenze dello spettro del visibile (centrate attorno ai 415 e 540 nm), corrispondenti al picco di assorbimento dell'emoglobina. Poiché la luce e le radiazioni elettromagnetiche in generale hanno la capacità di penetrare nei tessuti più o meno in profondità a seconda della lunghezza d'onda, ne risulta che la luce blu, caratterizzata da una lunghezza d'onda breve (415 nm) si arresta e viene riflessa a livello della mucosa, della quale evidenzia la vascolarizzazione superficiale. In tal modo lesioni mucose superficiali, che potrebbero sfuggire ad una normale valutazione in white light, possono essere identificate, grazie alla visualizzazione della trama vascolare neoangiogenetica (di colore marroncino in NBI)<sup>17</sup>. I vasi della sottomucosa appaiono invece di colore ciano o verde per effetto della penetrazione e riflessione della luce a 540 nm a livello della sottomucosa<sup>17</sup>.

La tecnica dell'NBI combina quindi 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.

Il sistema NBI può essere accoppiato ad un videoendoscopio flessibile o a telescopi rigidi ed essere attivato con la pressione di un pulsante posto sull'impugnatura dello strumento, sulla testa della telecamera o sul processore stesso.

Le potenzialità dell'NBI aumentano ulteriormente se si impiega un sistema di telecamera ad alta definizione (HDTV), capace di fornire un segnale 4,26 volte superiore rispetto ai sistemi tradizionali<sup>18</sup>.

Questo strumento diagnostico endoscopico è stato negli anni ampiamente impiegato a livello delle vie aerodigestive inferiori (albero tracheobronchiale, esofago, stomaco, ampolla duodenale, colon, retto), e progressivamente anche nell'ambito delle VADS.

## **LE FINALITÀ DELLA VALUTAZIONE ENDOSCOPICA**

La valutazione endoscopica nei carcinomi dell'orofaringe, grazie anche alle tecnologie di endoscopia "biologica"<sup>1</sup> o "image-enhanced"<sup>9</sup>, è importante sia in fase pre- che intraoperatoria (staging) ed in corso di follow-up. In linea generale un esame endoscopico diagnostico dovrebbe essere caratterizzato da buona sensibilità e specificità, oltre ad essere ben tollerato dal paziente. Sono attualmente disponibili strumenti endoscopici di calibro ridotto (sino a 3 mm), grandangolari, che accoppiano una buona visione d'insieme ad un'elevata definizione del particolare. Il tutto è ulte-

---



1a



1b

**Fig. 1a, 1b:** Endoscopia indiretta con telescopio rigido 0° in white light + NBI: lesione neoplastica interessante il pilastro tonsillare anteriore destro, estesa all'emipalato molle omolaterale in paziente con voluminosa metastasi laterocervicale

riormente potenziato se associato ad una telecamera ad alta definizione (HDTV)<sup>20,21</sup>.

Più nel dettaglio, le finalità dello studio endoscopico dell'orofaringe sono:

1. ***Evidenziare una lesione di cui sospettiamo la presenza***

I carcinomi dell'orofaringe si possono manifestare con una adenopatia laterocervicale associata ad una lesione primitiva, spesso di piccole dimensioni, difficile da evidenziare clinicamente (ciò vale soprattutto per le lesioni localizzate a livello tonsillare / base lingua). Può quindi essere importante avere a disposizione strumenti che consentano di evidenziare la presenza di un carcinoma delle VADS di piccole dimensioni in un paziente con metastasi laterocervicali apparentemente da focus ignoto (Fig. 1a, 1b).

Hajashi e Coll. hanno tra i primi riportato la possibilità di identificare con l'endoscopia NBI il tumore primitivo in pazienti con sospetto di carcinoma orofaringeo. Gli Autori hanno valutato prospetticamente 46 soggetti con citologia positiva per metastasi da carcinoma squamoso, endoscopia white light ed imaging negativi per lesioni primitive delle VADS, giungendo ad una diagnosi in 16 pazienti (35% dei casi) grazie all'endoscopia NBI. In 6 pazienti si trattava di una neoplasia maligna epiteliale orofaringea<sup>22</sup>. Nello stesso anno Piazza e coll. hanno riportato la possibilità di impiegare in fase diagnostica la HDTV-NBI nella valutazione delle metastasi laterocervicali da focus ignoto<sup>23</sup>. In studi analoghi altri Autori hanno riportato una percentuale di diagnosi pari all'11% dei casi (3/28 pazienti studiati)<sup>24</sup>, percentuale che sale al 55% (6/11 pazienti studiati) in una piccola coorte di pazienti sottoposti ad endoscopia NBI con magnificazione di immagine (NBI-ME)<sup>25</sup>.

2. ***Accertare i reali limiti dell'estensione superficiale***

Endoscopicamente il pattern di accrescimento superficiale delle lesioni VADS comporta quattro situazioni più frequenti:

- neoplasia ben evidente con netta demarcazione rispetto alla mucosa sana circostante;
- neoplasia meno evidente ricoperta da aree discheratosiche oppure affiorante in un contesto di discheratosi diffusa;
- condizione di diffusa trasformazione pre-neoplastica e neoplastica della mucosa tipo "field cancerization" con alcuni tratti già francamente evoluti in senso maligno;
- neoplasia sottomucosa, poco evidente, con sporadici o nulli affioramenti insuperficie e presenza di segni indiretti di infiltrazione profonda.

L'assessment dei limiti reali di estensione superficiale di una lesione si può effettuare solo in corso di panendoscopia delle VADS. Gli elementi pregnanti di questa valutazione sono:

---

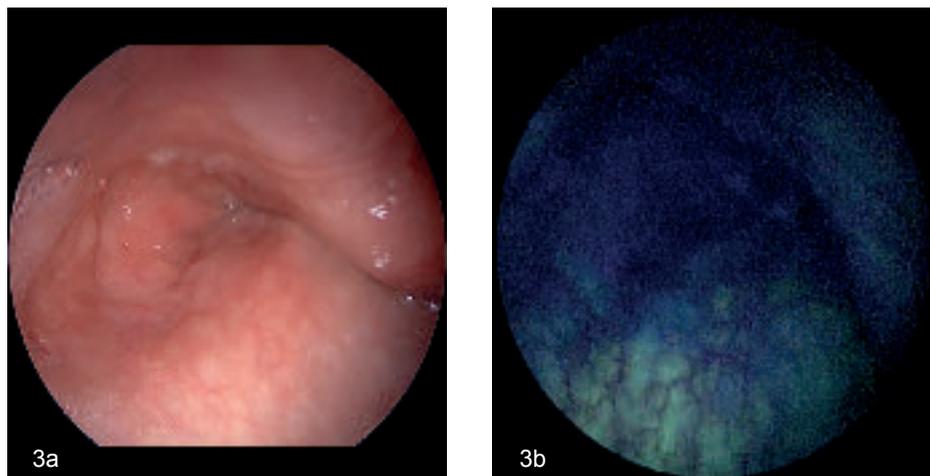


2a



2b

**Fig. 2a, 2b:** Endoscopia indiretta con videoendoscopio in white light + NBI: neoplasia interessante la vallecula glosso epiglottica destra



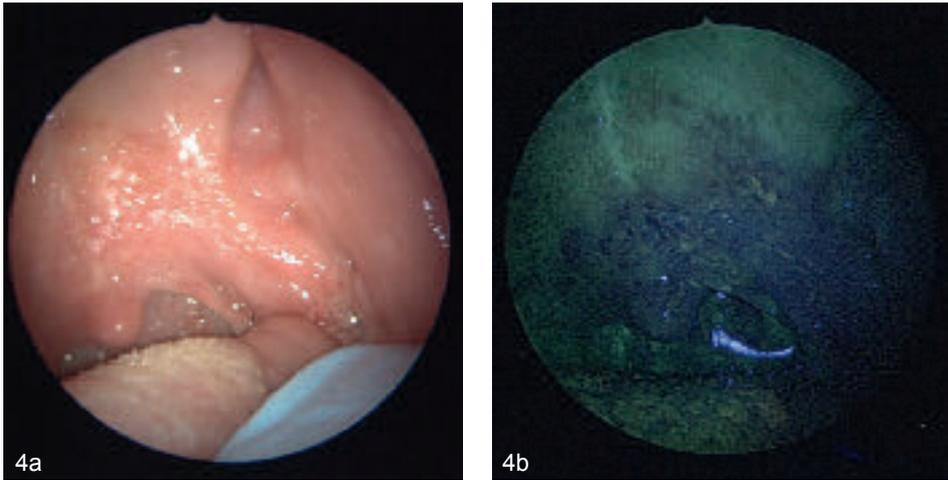
**Fig. 3a, 3b:** Endoscopia diretta con telescopio rigido 0° in white light + autofluorescenza: lesione neoplastica interessante il fondo del seno piriforme sinistro

- la qualità dell'immagine in termini di definizione e di fedeltà cromatica;
- la possibilità di raggiungere in prossimità la lesione;
- la visione angolata;
- le tecniche di enhancement ottico e digitale (autofluorescenza, NBI) concentrandosi sui margini della lesione, specie se ipercheratotica;
- la possibilità di registrare l'esame e di rivalutare i fotogrammi più significativi.

Questi concetti, impiegati da tempo in oncologia laringea, stanno recentemente trovando spazio anche nel work-up endoscopico preoperatorio dei carcinomi orofaringei. Nel loro studio su pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del cavo orale / orofaringe, Piazza e coll. hanno riportato un up-staging nel 25% dei casi (9/35 pazienti studiati), utilizzando la HDTV-NBI rispetto alla sola HDTV-WL<sup>23</sup>. Risultati analoghi sono riportati da altri Autori che, impiegando la NBI-ME in neoplasie maligne oro/ipofaringee in stadio avanzato, hanno dimostrato la possibilità di valutare in maniera più accurata le dimensioni e la reale estensione del tumore primitivo, ristadiando il 20% dei pazienti. Pertanto la NBI-ME può rappresentare un utile device nella pianificazione terapeutica (resezione chirurgica versus radioterapia)<sup>26</sup>. (Fig. 2a, 2b, 3a, 3b)

### 3. **Individuare lesioni iniziali (carcinomi superficiali) in pazienti ad elevato rischio neoplastico**

Lo studio endoscopico in pazienti ad elevato rischio di tumori delle VADS dovrebbe permettere l'identificazione anche di lesioni iniziali,



**Fig. 4:** Endoscopia con telescopio rigido 0° in white light + autofluorescenza: condizione di diffusa trasformazione pre-neoplastica e neoplastica della mucosa del palato molle “tipo field cancerization” con alcuni tratti già francamente evoluti in senso maligno

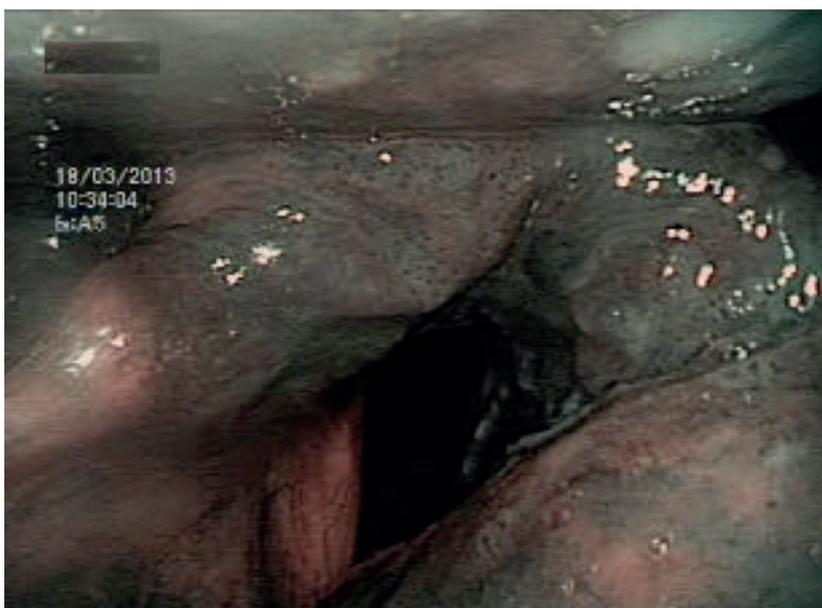
*in situ* o microinvasive. La possibilità di caratterizzare tali lesioni da un punto di vista biologico permetterebbe di differenziare le forme neoplastiche da quelle non neoplastiche, evitando trattamenti inutili. Yoshimura e coll hanno valutato l’accuratezza diagnostica delle varie tecnologie endoscopiche (WL, NBI, WL + NBI-ME) su 112 carcinomi superficiali faringei. Si trattava di lesioni mucose superficiali che all’esame istologico risultavano displasie di alto grado o carcinomi *in situ*. Gli Autori hanno concluso che la metodica migliore fosse la WL + NBI-ME, con riscontro di una sensibilità del 52%, specificità del 92% ed accuratezza diagnostica del 82%<sup>27</sup> (Fig. 4a, 4b).

4. **Accertare la presenza di una seconda neoplasia sincrona o lesioni mucose fortemente sospette in pazienti con carcinoma delle VADS (“field cancerization”)**

Il concetto di *field cancerization* (Fig. 5a, 5b) suggerisce come l’esposizione ripetuta a carcinogeni, quali alcol, fumo di tabacco, possa causare un danno su ampie aree di mucosa delle VADS, producendo multiple e sincrone lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche<sup>28</sup>. È noto che, in circa il 7-13% dei pazienti con diagnosi di carcinoma delle VADS, è presente una seconda neoplasia sincrona (o metacrona)<sup>29</sup>. L’elevata prevalenza, specie a carico della via digestiva (esofago) e della via respiratoria (polmone) impone particolare attenzione nello staging diagnostico con l’obiettivo di non eseguire interventi chirurgici “inutili” (la presenza contestuale di una seconda neoplasia peggiora drasticamente la prognosi), di pianificare trattamenti combinati su entrambe le neoplasie o, nel caso di una lesione precancerosa



5a



5b

**Fig. 5:** Endoscopia indiretta con videoendoscopio in white light + NBI: neoplasia interessante lo spazio paraglottico sinistro, estesa alla mucosa delle aritenoidi e della regione interaritenoidica

Autore	Tipo Studio	Anno Pubbl.	Obiettivo	N pz	WL	AF	NBI	Note
Nguyen	Prospettico	2013	Confronto tra WL, AF e NBI nella ricerca di secondi tumori VADS	73	Se:37,5%, Sp:95%	Se:96%, Sp:26%	Se:96%, Sp:79%	
Muto	RCT	2010	Confronto tra WL e NBI nella ricerca secondi tumori VADS in pazienti con EC	320	Se:7,7%, Sp:95,5%, Acc:62,9%	Se:100%, Sp:78,6%, Acc:86,7%		
Piazza	Prospettico	2010	Confronto tra HDTV-WL e HDTV-NBI in SCC cavo orale/orofaringe	96	Se:51%, Sp:100%, Acc:68%	NA	Se:96%, Sp:100%, Acc:97%	
Nonaka	Caso-controllo	2010	Accuratezza NBI-ME nella ricerca di SCC faringe metacroni in pz con pregresso EC	424			Se:100%, Sp:97,5%, Acc:97,8%	
Suzuki	Prospettico	2009	Confronto tra WL e NBI in valutazione SCC faringe	11	Se: 33%	Se:75%		NS
Watanabe	Prospettico	2008	Confronto tra WL e NBI per la ricerca di SCC VADS in pazienti con EC	45 (667)	Se:51,1%, Sp:99,7%, Acc:96,4%	NA	Se:97,7%, Sp:98,9%, Acc:98,8%	

**Tabella 1:** Riassunto della letteratura sull'accuratezza diagnostica di WL, AF e NBI nella ricerca secondi tumori VADS (RCT: trial clinico randomizzato controllato; EC: carcinoma esofageo; SCC: carcinoma squamocellulare; Se: sensibilità; Sp: specificità, Acc: accuratezza; NS: non significativo)

sincrona, di pianificare un trattamento in grado di modificarne la storia naturale

Diversi studi hanno mostrato che impiegando l'endoscopia AF o NBI nel corso di panendoscopie di routine in pazienti affetti da carcinomi VADS si incrementa la capacità di identificare lesioni preneoplastiche e neoplastiche rispetto alla sola endoscopia WL. I risultati dei più importanti studi sono riassunti nella tabella 1.

#### 5. **Valutare le precancerosi**

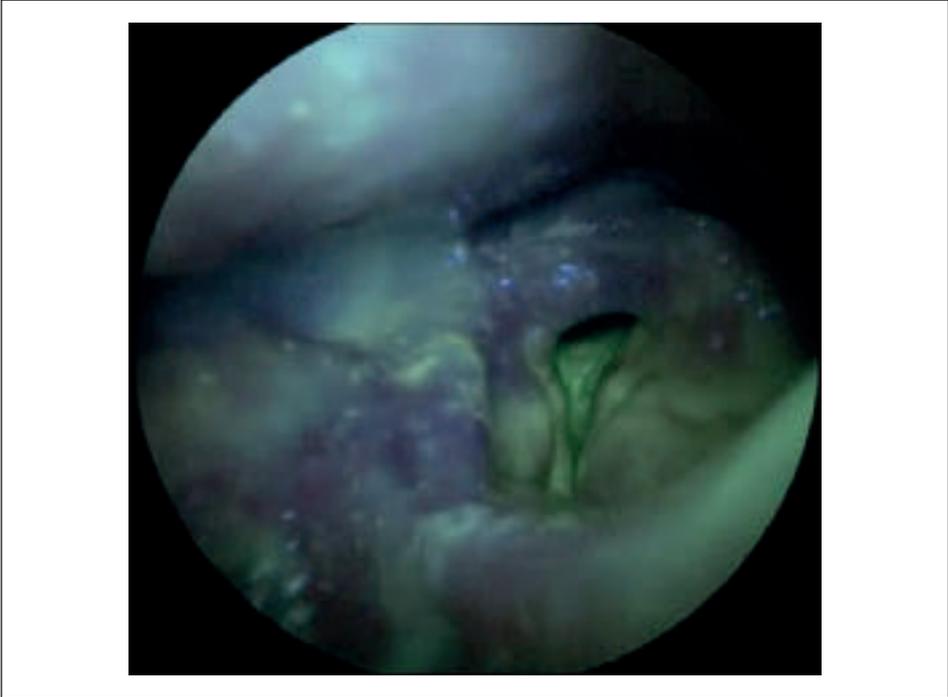
Tutti i nuovi tools endoscopici possono trovare applicazione anche nella valutazione di lesioni preneoplastiche localizzate o diffuse del cavo orale/orofaringe, in modo da diversificarne il trattamento sulla base del rischio evolutivo.

Le leucoplachie, che rappresentano la forma più comune di precancerosi orale/orofaringea, sono state studiate con l'endoscopia WL e NBI per valutarne le caratteristiche clinico-endoscopiche e rapportarle a quelle istopatologiche<sup>33</sup>. La valutazione in WL consente di distinguere la leucoplachia omogenea da quella disomogenea, mentre la valutazione del pattern vascolare all'NBI permette la differenziazione di 4 classi secondo la classificazione di Takano<sup>34</sup> sulla base dell'aspetto della vascolarizzazione intraepiteliale (Intraepithelium papillary capillary loop, IPCL). La presenza di displasia nelle leucoplachie omogenee è pari al 28,8%, con aumento fino all'85,2% in quelle non omogenee. Il pattern vascolare valutato con la NBI era associato ad un tasso di displasia dello 0% in caso di ICPL tipo I-II, 15,5% in caso di IPCL III e del 100% nel caso di IPCL tipo IV. Questi dati sono confermati da uno studio successivo dello stesso gruppo su 414 pazienti per valutare gli aspetti endoscopici NBI che meglio correlano con la diagnosi istopatologica di displasia di alto grado/carcinoma in situ /carcinoma invasivo (HGD/Tis/CA). Considerando come criterio di HGD/Tis/CA la presenza di IPCL tipo III o IV l'NBI forniva una sensibilità del 84,62%, specificità del 94,56% e accuratezza diagnostica del 93%<sup>33</sup>.

È stato infine riportato l'utilizzo della endoscopia NBI anche nella valutazione delle eritroplachie del cavo orale<sup>35</sup>.

#### 6. **Follow-up di carcinomi di cavo orale e orofaringe**

Il follow-up oncologico ha come obiettivi fondamentali l'identificazione precoce della recidiva di malattia e la diagnosi di un'eventuale seconda neoplasia nello stesso organo o distretto. Una delle prime segnalazioni in letteratura sulla possibilità di identificare lesioni in fase precoce è di Katada, che ha riportato 2 casi di carcinomi superficiali a livello dell'orofaringe e dell'ipofaringe identificati con NBI in pazienti sottoposti a chemioradioterapia per carcinoma delle VADS<sup>36</sup>.



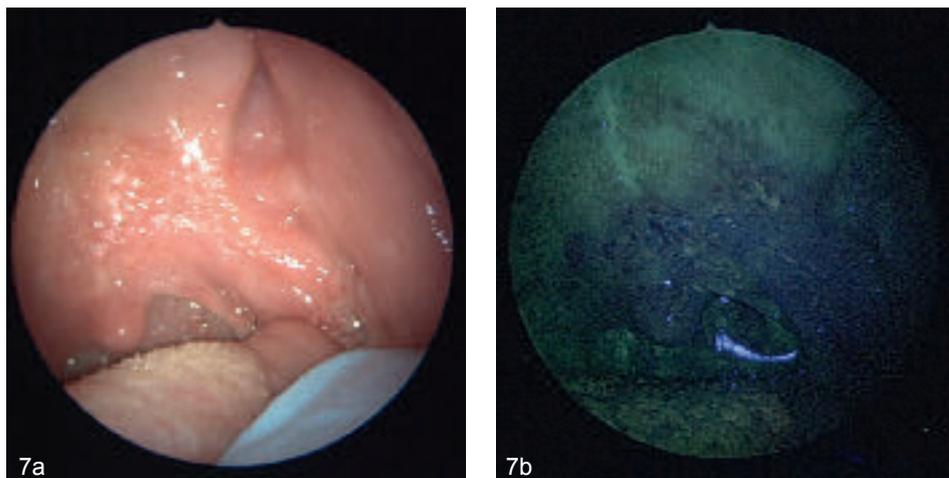
**Fig. 6:** Endoscopia indiretta con telescopio rigido 70° in white light + autofluorescenza in paziente sottoposto a resezione laser CO2 di carcinoma squamocellulare interessante l'aritenoida destra + RT post-operatoria: quadro di micosi diffusa che all'autofluorescenza appare di colore violaceo

Altri studi, già menzionati, hanno dimostrato la possibilità di identificare precocemente la recidiva di malattia o la presenza di tumori metacroni nel 20% dei pazienti utilizzando la HDTV-NBI, rispetto al 10% utilizzando la HDTV-WL e allo 0% con la sola endoscopia WL<sup>23</sup>. (Fig. 6)

## **METODICA E RISULTATI DELLA MULTISTEP ENDOSCOPY**

Recentemente abbiamo coniato il termine di *multistep endoscopy* per definire un metodo di stadiazione endoscopica sequenziale del carcinoma laringeo condotto in modo "misto" (prima con paziente vigile e collaborante poi in narcosi) utilizzando i telescopi rigidi a diversa angolazione<sup>2</sup>. Abbiamo applicato la medesima metodica anche per la stadiazione dei carcinomi dell'orofaringe, per unire la grande fedeltà di immagine ottenibile con l'utilizzo dei telescopi, ai tools endoscopici quali NBI ed autofluorescenza, applicati nei vari step della stadiazione endoscopica. È importante una adeguata preparazione del soggetto con anestetico spray.

---



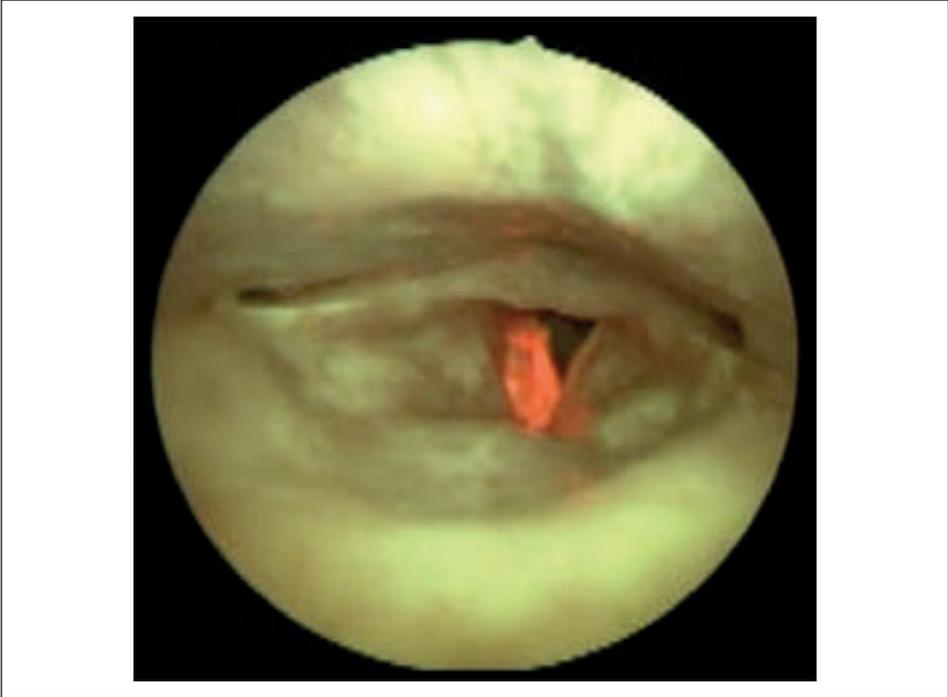
**Fig. 7:** Endoscopia con telescopio rigido 0° in white light + autofluorescenza: condizione di diffusa trasformazione pre-neoplastica e neoplastica della mucosa del palato molle “tipo field cancerization” con alcuni tratti già francamente evoluti in senso maligno

La cascata diagnostica prevede:

- videoendoscopia indiretta in HDTV con telescopi rigidi da 30° e 70°, 5 mm, in WL;
- videoendoscopia indiretta con strumento flessibile nei pazienti che presentano intenso gag reflex o anatomia sfavorevole, e valutazione in NBI;
- Faringo(laringo)scopia indiretta in AF con telescopi rigidi da 30° e 70°, 5 mm (Karl Storz, Tuttlingen, D-light AF system)
- Endoscopia VADS in HDTV con telescopi rigidi da 30° e 70°, 5 mm in NBI;
- AF in corso di panendoscopia diretta delle VADS con telescopi rigidi angolati 0° e 70°.
- NBI in corso di panendoscopia diretta delle VADS con telescopi rigidi angolati 0° e 70°

Occorre a questo punto ricordare che di fatto la stadiazione endoscopica dei carcinomi dell'ipofaringe prevede necessariamente lo studio delle mucose del cavo orale e della ipofaringe/laringe. Mentre i primi tre passaggi vengono eseguiti a paziente sveglio, gli ultimi due sono effettuati in narcosi, e durante queste fasi viene di solito eseguita la biopsia della neoformazione. La mancata autofluorescenza delle lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche consente, già in questa fase, di disegnare con maggior precisione i limiti della lesione, di ottenere maggiore risoluzione sulle lesioni multifocali, intuendo il grado patologico delle stesse.

L'esame viene completato effettuando una tracheo-broncoscopia con telescopio 0° più lungo (previo sgonfiamento della cuffia del tubo oro-tracheale) ed una faringo-esofagoscopia sempre con la medesima ottica.

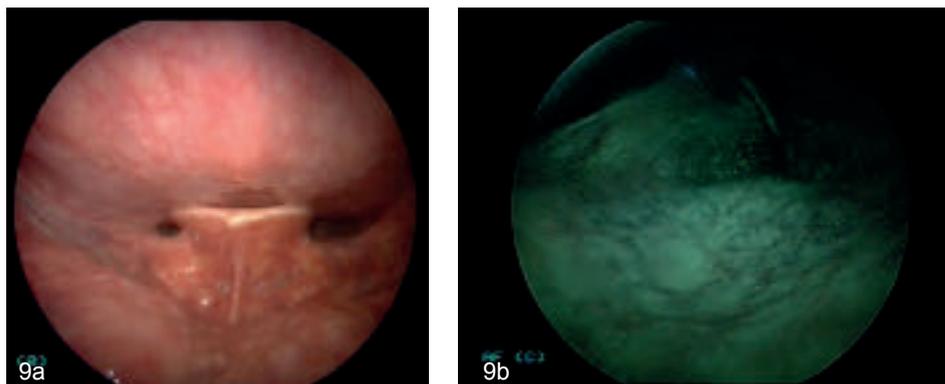


**Fig. 8:** Endoscopia indiretta ad autofluorescenza con telescopio rigido 70°: C.V. destra → quadro di ipercheratosi senza displasia, che presenta un'intensissima fluorescenza rosso brillante

## DISCUSSIONE

Nel work-up diagnostico dei carcinomi dell'orofaringe vi sono oggi a disposizione nuovi tools endoscopici, estremamente innovativi, anche se resta tutt'ora da definire il gold standard procedurale da utilizzare. La letteratura al riguardo è limitata e la maggior parte degli studi in ambito ORL si sono concentrati sulla stadiazione endoscopica del carcinoma laringeo, dove è dimostrato come un preciso e metodico work-up diagnostico pre- ed intra-operatorio sia necessario per un accurato planning terapeutico, riducendo la percentuale di margini di resezione positivi<sup>23</sup>. Ognuna delle tecnologie discusse in questo capitolo apporta informazioni utili per ridurre la quota dei pazienti up e downstadiati in fase pre-trattamento. D'altronde sarebbe utile identificare alcune strategie endoscopiche per così dire "avanzate", e confrontare i risultati applicando diversi tipi di approccio diagnostico.

Il nostro gruppo ha recentemente proposto un approccio endoscopico standardizzato per i tumori della laringe<sup>2</sup>. Questo prevede l'utilizzo sequenziale della laringoscopia indiretta HDTV con ottiche rigide in WL e in luce stroboscopica, laringoscopia AF con ottiche rigide, l'endoscopia HDTV in WL durante microlaringoscopia diretta e AF diretta con ottiche



**Fig. 9a, 9b:** Endoscopia indiretta in white light + autofluorescenza con telescopio rigido 70°: esame negativamente influenzato da condizioni determinanti una ristrettezza anatomica dell'orofaringe

rigide in corso di microlaringoscopia diretta. La “cascata” diagnostica che ne deriva, da noi ribattezzata “multistep endoscopy”, raggiunge una sensibilità di 97,9% con una specificità del 90,5%, superiore a quelle delle singole metodiche utilizzate singolarmente.

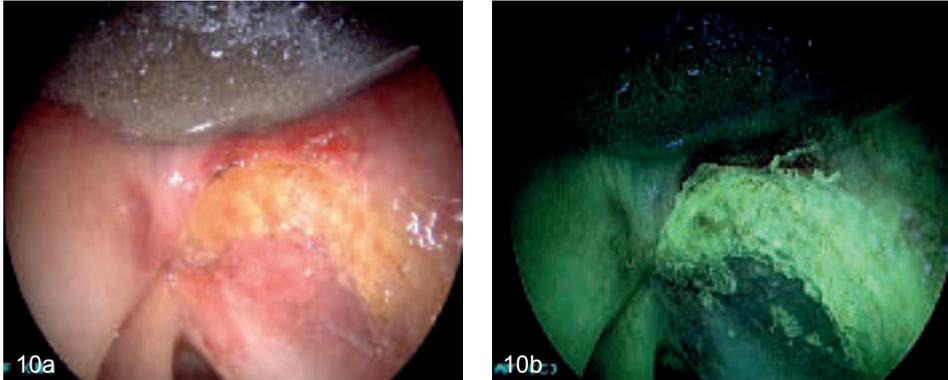
Il tentativo attuale è quello di esportare questo modello anche per gli altri distretti delle VADS.

Come presentato precedentemente, le varie tecnologie endoscopiche impattano rispetto all'endoscopia tradizionale su sfere differenti.

L'HDTV fornisce immagini estremamente dettagliate e fedeli sia rispetto al colore che alla regolarità della superficie mucosa e della trama vascolare, con un netto guadagno diagnostico durante la faringoscopia. Tra i limiti di questa metodica abbiamo riscontrato la tendenza a soprastadiare quadri di flogosi croniche, aree d'iperplasia con o senza paracheratosi, per l'irregolarità del profilo superficiale di queste lesioni, che le rende clinicamente simili a quelle displastiche, ed infine le papillomatosi senza displasia. Tra i vantaggi vi è indubbiamente un netto guadagno diagnostico in corso di faringoscopia diretta.

Al contrario l'AF dipende dalle differenze del metabolismo cellulare ed istomorfologiche tra cellule sane e cellule patologiche.

Pertanto in teoria l'AF dovrebbe arricchire il work-up pre-operatorio fornendo informazioni circa le caratteristiche biologiche della malattia; infatti dopo un'overview in WL del distretto da esaminare, l'effettuazione del medesimo esame in AF permette di identificare le aree patologiche di superficie solo sulla base delle differenze cromatiche rispetto ai tessuti sani. L'AF può pertanto solo diagnosticare lesioni interessanti la superficie mucosa, ma non quelle sottomucose o più profonde. Questo fa sì che la AF possa dare esito ad un falso negativo qualora la lesione abbia un abbondante strato di cheratosi superficiale determinante un effetto di copertura sul tessuto displastico/neoplastico sottostante.



**Fig. 10a, 10b:** Endoscopia diretta in white light + autofluorescenza con telescopio rigido 70° dopo vestibolotomia con laser CO2 → lesione neoplastica che interessa la corda vocale destra e si estende al fondo del ventricolo omolaterale

Come discusso in precedenza, l'aspetto ed il grado di fluorescenza di ogni tessuto dipende da 3 fattori: la presenza di fluorofori endogeni, gli aspetti morfologici del tessuto e la lunghezza d'onda della luce eccitante.

Nella nostra esperienza, derivata principalmente dallo studio dei carcinomi della laringe:

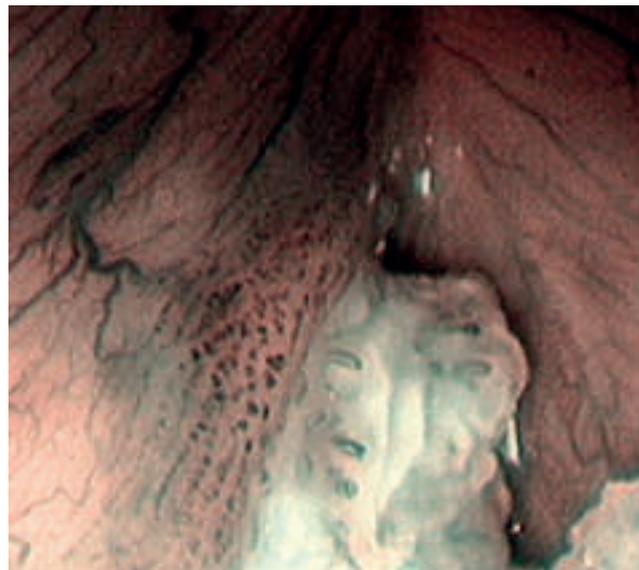
- la mucosa normale presenta una classica cromaticità verde brillante;
- le lesioni benigne non dimostrano particolari variazioni di cromaticità rispetto alla classica cromaticità verde brillante;
- le lesioni displastiche e/o neoplastiche dimostrano una riduzione della classica cromaticità con viraggio al bleu violetto con diversi gradi di tonalità (da più chiaro a bleu decisamente scuro).

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

- Ipercheratosi/leucoplachia: dimostrano un campo di intensissima AF 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 conspiciate iperplasia: determinano una riduzione della normale fluorescenza, con vari gradi di viraggio del colore da verde brillante a bleu violetto;
- Lesioni ipervascolarizzate, flogosi croniche e lesioni con sovrainfezione batterica: possono determinare riduzione della AF rispetto ai tessuti normali;
- Lesioni cicatriziali, esito di pregressi trattamenti chirurgici/radioterapici: determinano una riduzione dell'autofluorescenza simile a quanto rilevato per lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche.



11a

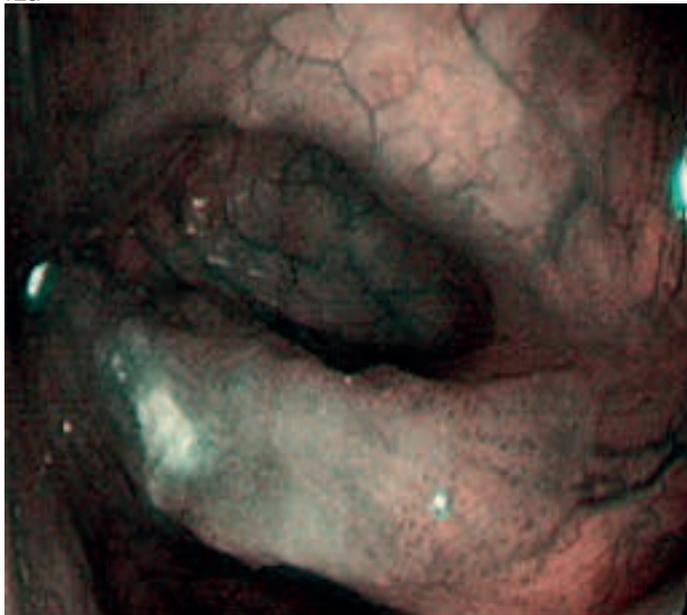


11b

**Fig. 11a, 11b:** A → videoendoscopia flessibile NBI preoperatoria che evidenzia una area brunastra, ben demarcata, caratterizzata da loops vascolari puntiformi e capillari serpiginosi, localizzata nel terzo anteriore della corda vocale sinistra; B → endoscopia intraoperatoria HDTV-NBI con ottica rigida 30° che mostra il caratteristico vaso ipertrofico afferente che si ramifica in piccoli ed irregolari loops vascolari nel contesto della lesione dando in caratteristico aspetto punteggiato, (corda vocale destra)



12a



12b

**Fig. 5:** Endoscopia indiretta con videoendoscopio in white light + NBI: neoplasia interessante lo spazio paraglottico sinistro, estesa alla mucosa delle aritenoidi e della regione interaritenoidica

Relativamente alla specificità della AF indiretta, essa è quindi fortemente influenzata da tutte le condizioni cliniche caratterizzate da iperplasia della mucosa con iperemia, papillomatosi senza displasia, iperplasia con o senza paracheratosi, specie se in pazienti già sottoposti a procedure di biopsia/exeresi. Un altro limite della AF è il fatto che non si possa associare alla videoendoscopia flessibile transnasale; pertanto nella valutazione indiretta può risultare difficile esporre la lesione, ottenendo immagini molto scure e poco valutabili.

Ulteriori studi sono necessari sull'impatto clinico-prognostico della valutazione in AF: basandosi sulle evidenze disponibili è stato infatti recentemente riportato da un panel di esperti dell'American Dental Association Council che non vi è sufficiente evidenza che device commerciali basati sulla AF migliorino la possibilità di identificare lesioni potenzialmente maligne rispetto al solo impiego dell'ispezione e palpazione convenzionali<sup>37</sup>.

Per quanto riguarda l'NBI, è presente una sempre più florida bibliografia sul suo impiego nel distretto dell'orofaringe, molto più che sulla endoscopia ad AF.

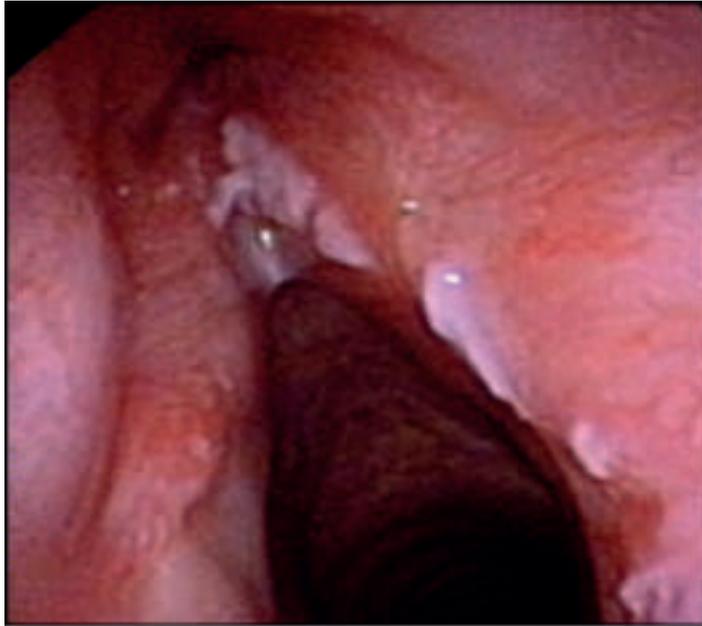
Sebbene l'efficacia della NBI nella definizione dei margini chirurgici superficiali non sia stata ancora riportata, uno dei vantaggi più rilevanti di questa tecnologia è la possibilità di una maggiore definizione dell'estensione superficiale della malattia con conseguente staging più accurato. Inoltre, la NBI (specie associata ad HDTV) potrebbe giocare anche un ruolo significativo nel follow-up post-operatorio. Peretti e coll.<sup>1,13</sup> hanno dimostrato come l'utilizzo dell'endoscopia flessibile NBI in corso di follow-up abbia consentito una diagnosi precoce di recidive e di tumori metacroni, con un guadagno diagnostico complessivo rispetto alla videoendoscopia standard sia nei carcinomi della laringe, che in quelli del cavo orale e dell'orofaringe. Un aspetto che ancora non è stato indagato nello specifico riguarda il ruolo dell'endoscopia biologica nello studio delle lesioni HPV correlate del cavo orale/orofaringe. Un unico studio prospettico è presente in letteratura e riporta l'impiego della endoscopia NBI nelle papillomatosi respiratorie ricorrenti<sup>38</sup>. Si può ipotizzare un ruolo anche nella valutazione di lesioni da HPV nell'orofaringe, soprattutto in quei casi di pazienti con papillomatosi ripetute e diffuse, ma ulteriori studi sono necessari.

La più rilevante limitazione dell'NBI (con o senza HDTV) è certamente l'elevato numero dei falsi positivi, che si traduce in un elevato numero di biopsie ingiustificate, soprattutto nella prima fase della learning curve.

La principale causa di falsi positivi all'NBI è sicuramente associata a quadri di infiammazione acuta e alle modificazioni post-attiniche. Tuttavia, Nonaka e al.<sup>32</sup> hanno descritto la possibilità di distinguere i loop capillari intraepiteliali (IPCL) propri delle neoplasie, da quelli dei quadri infiammatori o post-infiammatori. Altri Autori<sup>13</sup> ritengono invece che il principale determinante dei falsi positivi sia il livello dell'esperienza dell'operatore, più che il quadro endoscopico di per sé.

---

---



13a



13b

**Fig. 13a, 13b:** A → videoendoscopia flessibile LB di follow-up dopo corpectomia estesa (Tipo Va) che mostra una sospetta recidiva di malattia nella corda vocale destra; B → stessa immagine in videoendoscopia flessibile NBI che mostra il tipico pattern vascolare sospetto per neoplasia intaressante anche il terzo posteriore della corda vocale sinistra, istologicamente confermato come carcinoma in situ.

Un'altra limitazione dell'NBI riguarda il calcolo della sua reale specificità. Infatti risulta eticamente discutibile e praticamente impossibile eseguire biopsie random in ogni paziente su mucosa "non sospetta" all'NBI. Alcuni Autori<sup>4,13</sup> hanno proposto di considerare veri negativi tutti i pazienti giudicati "non sospetti" all'NBI se durante il follow-up non sviluppavano al controllo clinico-endoscopico un carcinoma delle VADS<sup>3</sup>.

Il guadagno di sensibilità diagnostica della multistep endoscopy, che ripaga ampiamente la "pesantezza" esecutivo-organizzativo della procedura, deriva dal poter applicare tutte le varie metodiche, a paziente cosciente e successivamente nel contesto della panendoscopia in narcosi, dove l'assenza di movimenti volontari o riflessi della muscolatura, la possibilità di aspirare le secrezioni e di spostare alcune strutture anatomiche permette un'esposizione ottimale e la valutazione della lesione nella sua interezza. Indubbiamente la multistep endoscopy, anche nei carcinomi dell'orofaringe fornisce una messe di dati endoscopici che, sommati, determinano una migliore definizione del caso clinico, relativamente alla "previsione" di lesione "pre-neoplastica o francamente neoplastica, associata ad una buona tolleranza da parte del paziente.

**keypoints**

*La cascata diagnostica endoscopica multistep combina in modo logico e sequenziale le tecnologie HDTV, dell'AF e dell'NBI,*

*rappresenta un promettente strumento nella valutazione pre-, intra- e post-operatoria dei carcinomi orofaringei,*

*vantaggioso guadagno diagnostico nei casi di metastasi laterocervicali da focus ignoto,*

*miglior definizione dei margini chirurgici e staging tumorale (anche se probabilmente meno importante che in altri distretti VADS),*

*precoce diagnosi di persistenze, recidive e lesioni metacrone,*

*senza significativo dispendio di tempo rispetto alla valutazione endoscopica tradizionale.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Piazza C, Di Bon F, Peretti G, Nicolai P. *'Biologic endoscopy': optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011;19:67-76.
  2. Crosetti E, Pilolli F, Succo G. *A new strategy for endoscopic staging of laryngeal carcinoma: multistep endoscopy.* Acta Otorhinolaryngol Ital 2012;32:175-81.
  3. Piazza C. *Is narrow band imaging the ideal screening tool for mucosal head and neck cancer?* Oral Oncology 2011;47:313.
  4. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. *The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers.* Otolaryngol Head Neck Surg 2008;138:446-51.
  5. Saetti R, Derosas F, Silvestrini M, Narne S. *Efficacy of autofluorescence videoendoscopy in the diagnosis of laryngeal lesions.* Acta Otorhinolaryngol Ital 2007;27:181-85.
  6. Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C. *Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions.* Laryngoscope 2002;112:488-93.
  7. Arens C, Dreyer T, Glanz H, Malzahn K. *Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2004;261:71-6.
  8. Suzuki H, Saito Y, Hikeara H, Oda I. *Evaluation of visualization of squamous cell carcinoma of esophagus and pharynx using an autofluorescence imaging videoendoscope system.* J Gastroenterol Hepatol 2009;24(12):1834-9.
  9. 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.
  10. Alfano R, Tata D, Cordero J. *Laser induced fluorescence spectroscopy for native cancerous and normal tissue.* IEEE J quant electron 1984;20:1507-11.
  11. D'Hallewin M, bezdetnaye L, Guillemin F. *Fluorescence detection of bladder cancer: a review.* Eur Urol 2002;42:417-25.
  12. Freyen A, Glanz H, Lohmann W, dreyer T, Bohle M.. *Significance of autofluorescence for the optical demarcation of field cancerisation in the upper aerodigestive tract.* Acta Otolaryngol 1997;117:316-9.
  13. Piazza C, Dessouky O, Peretti G, Cocco D, De Benedetto L, Nicolai P. *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.
  14. Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. *Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrow band imaging.* Laryngoscope 2006;116:650-4.
  15. Muto M, Nakane M, Katade C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, et al. *Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites.* Cancer 2004;101:1375-81.
  16. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. *Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:409-414.
  17. Tan NCW, Mellor T, Brennan PA, Puxeddu R. *Use of narrow band imaging guidance in the management of oral erythroplakia.* Br J Oral Maxillofac Surg 2011;49(6):488-490.
-

18. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, Imanaka K, Takeuchi Y, Higashino K, Ishiguro S, Tatsuta M. *A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy*. *Endoscopy* 2006;38:819-824.
  19. Cho WH, Jang JY, Lee DH and The *Endoscopic Technology and Investigation Study Group*. *Recent advances in Image-Enhanced Endoscopy*. *Clin Endosc* 2011;44:65-75.
  20. Otto KJ, Hapner ER, Baker M, Johns MM 3<sup>rd</sup>. *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.
  21. 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.
  22. Hayashi T, Muto M, Hayashi R, Minashi K, Yano T, Kishimoto S, 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.
  23. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Majorana A, Bolzoni Villaret A, Peretti G. *Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study*. *Oral Oncol* 2010;46:307-10.
  24. Shinozaki T, Hayashi R, Ebihara M, Miyazaki M, Daiko H, Saikawa M, Ebihara S. *Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck*. *Head Neck* 2012;34:826-29.
  25. Masaki T, Katada C, Nakayama M, Takeda M, Miyamoto S, Seino Y, Matsuba H, Okamoto T, Koizumi W, Tanabe S, Horiguchi S, Okamoto M, Muto M. *Usefulness and pitfall of Narrow band imaging combined with magnifying endoscopy for detecting an unknown head and neck primary site with cervical lymph node metastasis*. *Auris Nasus Larynx* 2012;39(5):502-6.
  26. Matsuba H, Katada C, Masaki T, Nakayama M, Okamoto T, Hanaoka N, Tanabe S, Koizumi W, Okamoto M, Muto M. *Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancer by narrow band imaging with magnifying endoscopy*. *Laryngoscope* 2011;121:753-59.
  27. Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Yoshida Y, Kao T, Seino Y, Ikegami M, Urashima M. *Diagnostic utility of narrow-band imaging endoscopy for pharyngeal superficial carcinoma*. *World J Gastroenterol* 2011;7:4999-5006.
  28. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin*. *Cancer* 1953;6:963-8.
  29. Katada C, Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, 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.
  30. Nguyen P, Bashirzadek F, Hodge R, Agnew J, Farah CS, Duhing E, Clarke B, Perry-Keene J, Botros D, Masters IB, Fielding D. *High specificity of combined narrow band imaging and autofluorescence mucosal assessment of patients with head and neck cancer*. *Head Neck* 2013;35:619-25.
  31. Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. *Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled study*. *J Clin Oncol* 2010;28:1566-72.
  32. Nonaka S, Saito Y, Oda I, Kozu T, Saito D. *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.
33. Yang S-W, Lee Y-S, Chang L-C, Hwang C-C, Luo C-M, Chen T-A. *Use of endoscopy with narrow band imaging system in evaluating oral leukoplakia.* Head Neck 2012;34:1015-22.
  34. Takano JH, Yakushiji T, Kamiyama I, et al. *Detecting early oral cancer: narrowband imaging system observation of the oral mucosa microvasculature.* Int J Oral Maxillofac Surg 2010;39:208-13.
  35. Tan NC-W, Herd MK, Brennan PA, Puxeddu R. *The role of narrow band imaging in early detection of head and neck cancer.* Br J Oral Maxillofac Surg 2012;50(2):132-36.
  36. Katada C, Nakayama M, Tanabe S, Koizumi W, Masaki T, Takeda M, et al. *Narrow band imaging for detecting metachronous superficial oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas after chemoradiotherapy for head and neck cancers.* Laryngoscope 2008;118:1787-90.
  37. Rethman MP, Carpenter W, Cohen EEW, et al. *Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas.* J Am Dent Assoc 2010;141:509-20
  38. Tjon Pian Gi REA, Halmos GB, van Hemel BM, van den Heuvel ER, van der Laan BFAM, Plaat BEC, Dikkers FG. *Narrow Band Imaging is a New Technique in Visualization of Recurrent Respiratory Papillomatosis.* Laryngoscope 2012;122:1826-30.
-

## **IMAGING: TAC, RMN, PET**

M. RAVANELLI, D. FARINA, E. BOTTURI,  
A. MARCONI, R. MAROLDI

Gli elementi essenziali della semeiotica radiologica sono delineati ed esemplificati in questo capitolo con l'ausilio diretto delle immagini. Viene, inoltre, brevemente affrontato il ruolo emergente delle tecniche di imaging non convenzionale come la RM pesata in diffusione (RM-DWI) nella stadiazione e nel follow-up.

### **STADIAZIONE DI T**

Il ruolo dell'imaging nella stadiazione del carcinoma dell'orofaringe è quello di stabilirne l'estensione profonda, mentre la definizione dell'estensione mucosa è compito dell'esame obiettivo, la cui accuratezza è stata recentemente aumentata dall'introduzione di tecniche di imaging ottico quali il narrow-band imaging<sup>1</sup>. L'imaging, in particolare, deve pronunciarsi sull'estensione della neoplasia a strutture anatomiche critiche per la stadiazione (tabella 1) e su elementi aggiuntivi che sono fondamentali per la corretta pianificazione del trattamento, pur non essendo esplicitamente citati nella stadiazione TNM (infiltrazione del muscolo costringitore e dello spazio parafaringeo, presenza di diffusione perineurale nelle neoplasie del palato molle). Non esistono studi comparativi tra TC e RM riguardo l'accuratezza della stadiazione in base al TNM delle neoplasie primitive dell'orofaringe. Entrambe le metodiche, se impiegate allo Stato dell'Arte, sono in grado di risolvere i medesimi punti critici che influiscono sulla stadiazione. Gli elementi aggiuntivi verranno trattati separatamente in un paragrafo successivo. La PET non fornisce sufficienti informazioni spaziali ed è quindi uno strumento insufficiente per la pianificazione di trattamenti chirurgici, mentre può essere utilizzata per definire i volumi di trattamento radioterapico (vedi in seguito).

### **STADIAZIONE DI N**

La FDG-PET/TC ha mostrato una sensibilità superiore a TC e RM nell'individuare metastasi linfonodali clinicamente occulte. L'accuratezza di questa metodica non è tuttavia sufficiente per escludere la presenza di microme-

---

Tx	Il tumore primitivo non può essere identificato
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
Tis	Tumore <i>in situ</i>
T1	Tumore $\leq 2$ cm
T2	Tumore $>2$ cm ma $\leq 4$ cm
T3	Tumore $>4$ cm o estensione alla superficie linguale dell'epiglottide
T4a	Malattia localmente moderatamente avanzata. Il tumore invade la laringe*, i muscoli estrinseci della lingua, il muscolo pterigoideo mediale, la mandibola, il palato duro
T4b	Malattia localmente molto avanzata. Il tumore invade il muscolo pterigoideo laterale, le lamine pterigoidee, la parete laterale del rinofaringe, la base cranica o circonda la carotide

Tab. 1\*\*

tastasi, specialmente in tumori con classe T avanzata<sup>2</sup>. Esistono studi che sostengono l'utilità della RM pesata in diffusione (DWI) nella stadiazione di N<sup>3</sup>. Nella nostra esperienza, in considerazione dell'elevato numero di falsi positivi, la RM DWI non è sufficiente per escludere una dissezione contro-laterale pianificata in un numero significativo di pazienti. Le immagini RM DWI con elevato valore di b (b1000) sono in grado di aumentare la cospicuità dei linfonodi, rendendoli facilmente individuabili (figura 1).

## STADIAZIONE M

Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) consigliano di combinare a TC o RM uno studio FDG PET per identificare metastasi a distanza. Un'acquisizione in apnea (a braccia sollevate) può migliorare l'identificazione di piccoli noduli polmonari da monitorare con follow-up specifico.

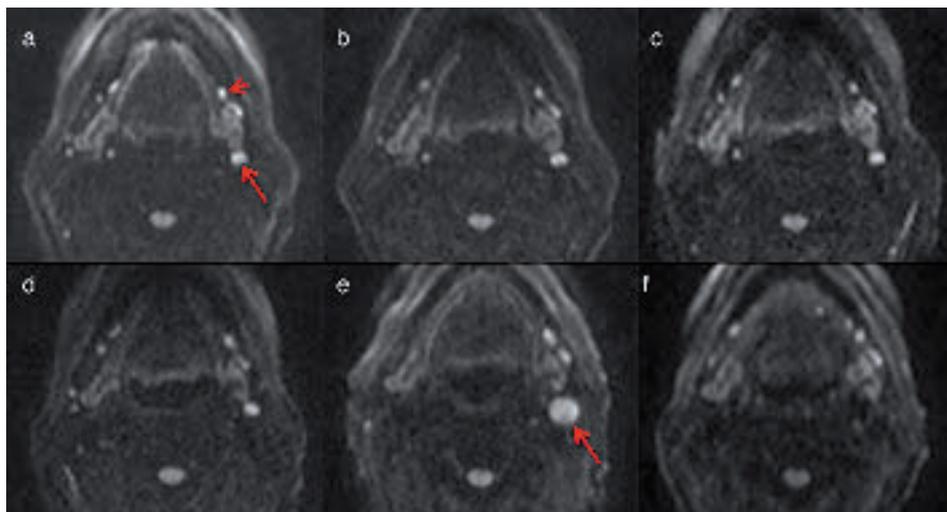
## ELEMENTI AGGIUNTIVI DI STADIAZIONE DI T

### Elementi necessari per la pianificazione della chirurgia (robotica) transorale

Il grado di infiltrazione del muscolo costrittore non discrimina tra diverse classi di T e rappresenta, tuttavia, un elemento cruciale per la pianifica-

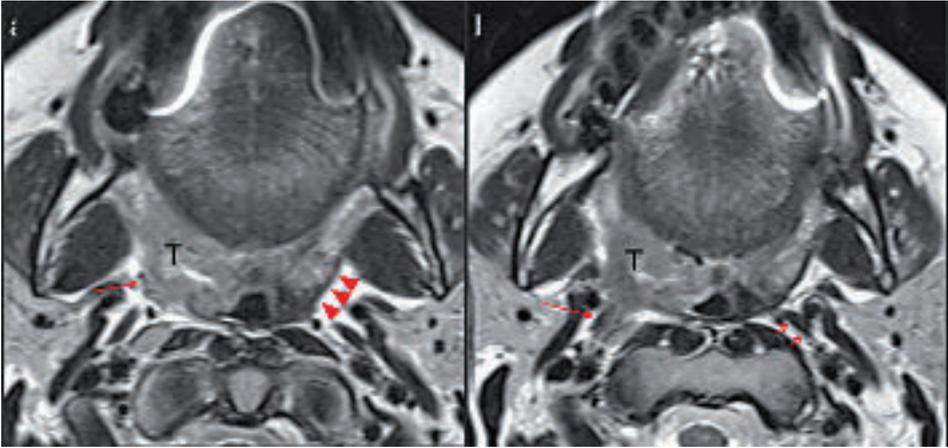
\* L'estensione mucosa alla superficie linguale dell'epiglottide da tumori primitive della base linguale e della vallecola non costituisce invasione della laringe.

\*\* da AJCC: Pharynx. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 41-56.



**Fig. 1:** carcinoma squamoso della tonsilla destra, immagini RM DWI b1000 ottenute nella fase pre-trattamento (a-b), a 7 giorni dall'inizio di chemio-radioterapia concomitante (c), a metà trattamento (d), a 4 mesi dalla fine del trattamento (e) e dopo linfadenectomia (f). È possibile notare come la cospicuità dei linfonodi nelle immagini b1000 sia molto elevata. Nell'esame eseguito dopo il termine della chemio-radioterapia (e), compare un'adenopatia metastatica al livello IIa sinistro, nella sede di un linfonodo fisiologico (freccia lunga in a). È altresì da notare come il segnale DWI dell'adenopatia (freccia in e) non è dissimile da quello del linfonodo da cui è originata (freccia lunga in a) né da quello di altri piccoli linfonodi non patologici (freccia corta in a). Al controllo dopo linfadenectomia selettiva sinistra, non si identificano adenopatie nella sede pregressa di N

zione di interventi chirurgici trans orali conservativi (resezione endoscopica con laser, chirurgia robotica). Mentre la tecnica chirurgica classica utilizzata per il trattamento delle neoplasie tonsillari prevede solitamente un approccio laterale attraverso il collo che consente di accedere allo spazio parafaringeo prima che a quello mucoso, l'approccio transorale procede in senso inverso, in profondità dal lume orofaringeo. La fascia faringobuccale che riveste profondamente il muscolo costrittore superiore è una barriera per l'invasione dello spazio parafaringeo retrostiloideo<sup>4</sup> e costituisce solitamente il piano di resezione con le metodiche transorali. Nel caso in cui il muscolo costrittore sia infiltrato a tutto spessore, non sono presenti margini liberi sufficienti per effettuare la resezione con questa metodica<sup>5</sup>. L'infiltrazione del muscolo costrittore è trasversale rispetto alle classi di T e può essere presente anche per tumori piccoli (T1-T2). La RM è in grado di graduare l'infiltrazione del muscolo costrittore<sup>6</sup> e, nella nostra esperienza, è da considerarsi superiore alla TC. Per questo motivo, la RM è superiore alla TC nella pianificazione al trattamento delle neoplasie tonsillari T1 e T2, per le quali l'utilizzo delle tecniche chirurgiche transorali è approvato dalla FDA.



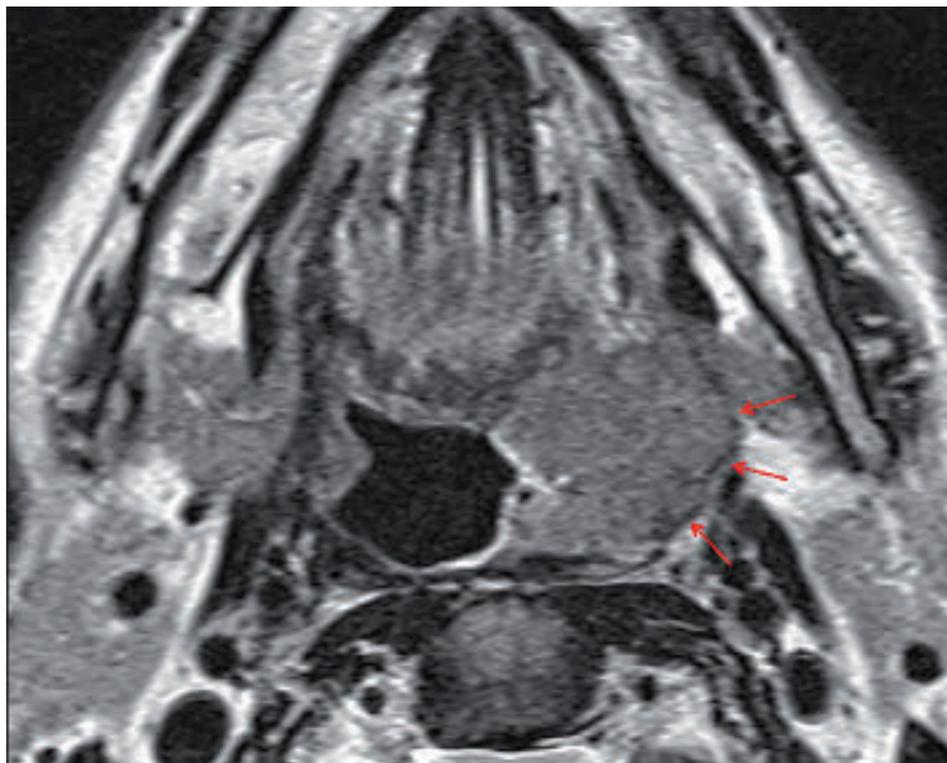
**Fig. 2:** carcinoma squamoso della tonsilla destra, immagini RM TSE-T2 sul piano assiale. a) La neoplasia (T) infiltra a tutto spessore il muscolo costrittore (freccia lunga), visibile sul lato sin come una linea ipointensa (freccie corte). b) La neoplasia (T) si estende lungo il muscolo stilo-faringeo (freccia lunga), il cui segnale è alterato. Il normale segnale del muscolo è indicato sul lato sin (freccie corte)

Le sequenze RM fondamentali per valutare l'infiltrazione del muscolo costrittore sono le turbo-spin-echo pesate in T2. In queste sequenze il segnale del muscolo ha un'intensità bassa e il contrasto con il segnale del tumore, più intenso, è elevato (figure 2 e 3).

Anche neoplasie della base linguale possono essere trattate con approccio transorale. La profondità dell'infiltrazione e l'invasione della muscolatura estrinseca della lingua sono informazioni fondamentali per l'indicazione/pianificazione dell'intervento. Nella nostra esperienza, questi punti possono essere risolti dalla RM meglio che dalla TC. È fondamentale acquisire immagini sul piano sagittale per valutare la profondità di infiltrazione della base linguale. Le sequenze pesate in T2 sono necessarie per valutare i rapporti tra lesione e muscolatura estrinseca della lingua. Le sequenze DWI, nelle immagini ottenute con valori di b elevati, consentono di massimizzare il segnale tra lesione (iperintenso) e tessuti circostanti, il segnale dei quali è soppresso.

### **Diffusione perineurale**

La diffusione perineurale lungo i nervi palatini, nella fossa pterigopalatina e lungo la direttrice del nervo mascellare si può verificare nei tumori che originano dal palato molle. Nella nostra esperienza, La RM è superiore alla TC nell'identificare la diffusione perineurale e nello stabilirne l'estensione<sup>7</sup>. Le sequenze volumetriche pesate in T1 con saturazione del segnale del tessuto adiposo, in combinazione con la somministrazione di Gadolinio, consentono di valutare la diffusione perineurale con un'elevata risoluzione spaziale, un elevato contrasto tra lesione (caratterizzata da enhancement)



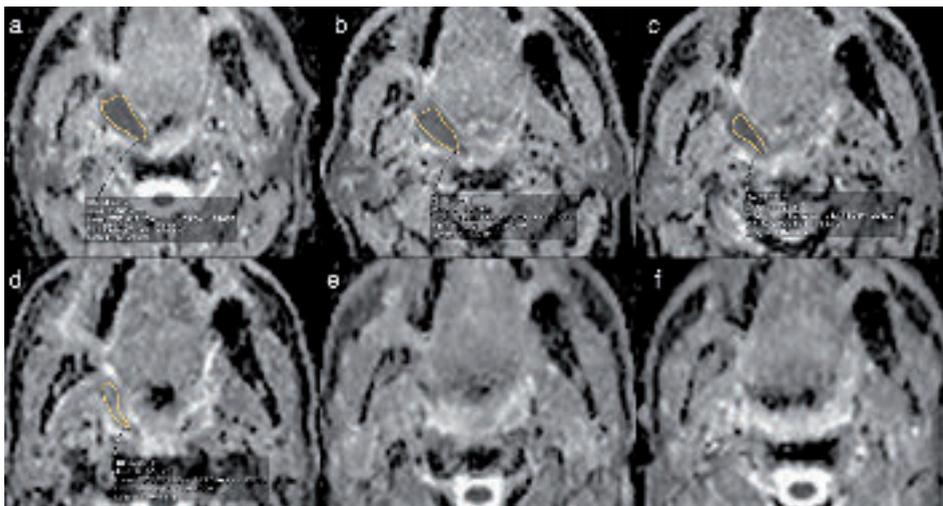
**Fig. 3:** carcinoma squamoso della tonsilla sinistra, immagine RM TSE-T2 pesata sul piano assiale. La neoplasia è delimitata lateralmente da una sottile linea ipointensa (frecce) che corrisponde al complesso costituito dalle fibre più esterne del muscolo costrittore (infiltrazione parziale) e dalla fascia faringo-buccale

e tessuti circostanti (tessuto adiposo nella fossa pterigopalatina, osso a livello dei canali palatini).

### **PIANIFICAZIONE TRATTAMENTO (CHEMIO)RADIOTERAPICO**

TC, RM e PET sono state utilizzate per pianificare il trattamento radioterapico. Non sono emerse significative variazioni del GTV definito con le diverse metodiche<sup>8,9</sup>. Anche nel caso di pianificazione di trattamento radioterapico, i dati forniti dall'imaging vanno necessariamente integrati con quelli endoscopici sulla diffusione superficiale della malattia, per evitare una sottostima della lesione.

Interessante è l'utilizzo delle <sup>18</sup>F-FMISO PET per identificare l'ipossia tumorale e quindi ottimizzare il dose-painting somministrando sovradosaggi alle aree ipossiche<sup>10</sup>. La complessa biologia dell'ipossia tumorale, tuttavia, la porta ad essere molto variabile in termini sia spaziali che tem-



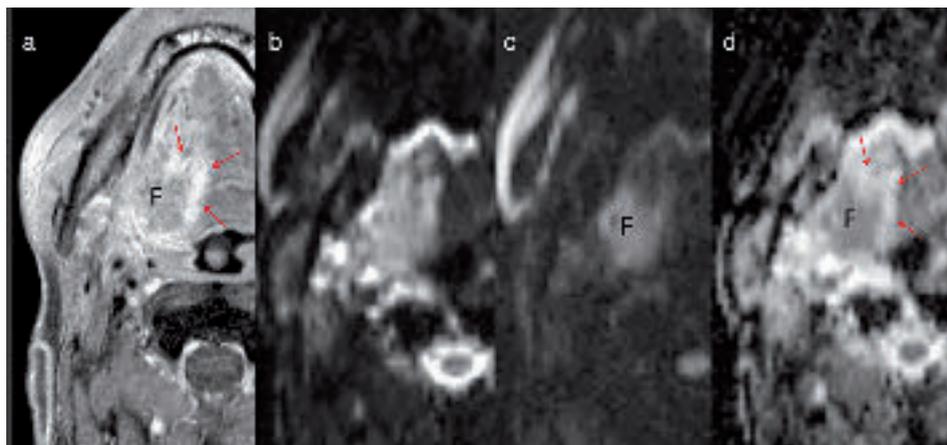
**Fig. 4:** carcinoma squamoso della tonsilla destra, mappe ADC ottenute nella fase pre-trattamento (a-b), a 7 giorni dall'inizio di chemio-radioterapia concomitante (c), a metà trattamento (d), a 4 mesi dalla fine del trattamento (e) e ad 1 anno (f). La neoplasia presenta un valore basso di ADC, corrispondente ad un segnale ipointenso nelle mappe ADC (a-c). Il valore di ADC è costante nella fase pretrattamento (a-b) e nello studio effettuato a 7 giorni dall'inizio del trattamento:  $0,76 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ . Il valore di ADC aumenta notevolmente (65%) nello studio effettuato a metà trattamento (c):  $1,26 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ . Questo dato segnala la comparsa di fenomeni di necrosi/apoptosi all'interno della neoplasia. Il paziente non ha mostrato recidiva nell'anno seguente alla fine del trattamento (e-f).

porali all'interno del medesimo tumore, rendendo quindi molto difficile la pianificazione di un trattamento radioterapico individuale<sup>11</sup>.

### **PREDIZIONE/VALUTAZIONE PRECOCE RISPOSTA AL TRATTAMENTO (CHEMIO)RADIOTERAPICO**

Il volume metabolico del tumore (MTV), una misura volumetrica delle cellule tumorali con aumentato metabolismo, si è rivelato un fattore prognostico indipendente per i tumori tonsillari<sup>12</sup> e del distretto testa-collo in genere<sup>13</sup>.

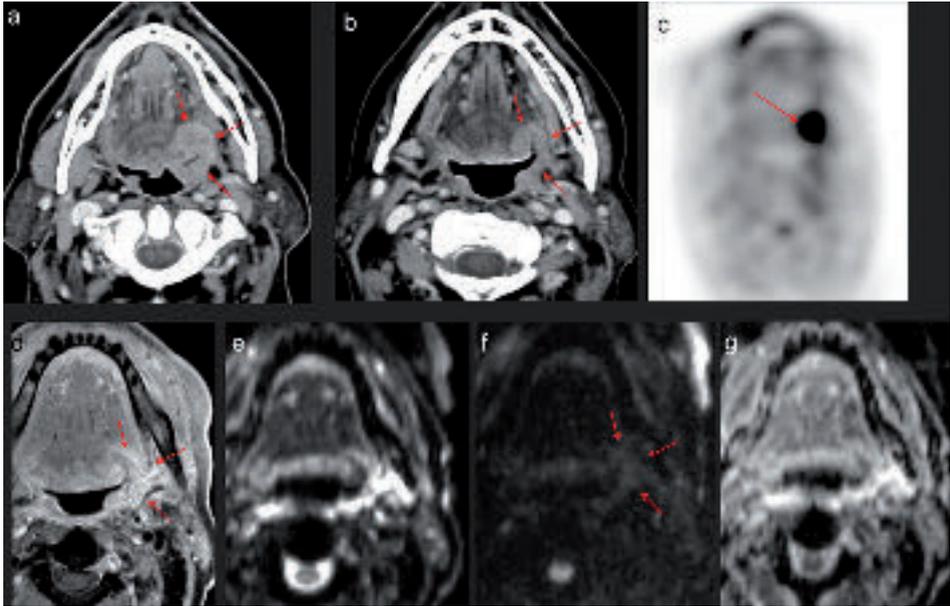
La RM DWI è stata utilizzata in alcuni studi per predire l'esito del trattamento chemio-radioterapico. I risultati sono promettenti anche se non del tutto concordi tra le diverse casistiche. Sinivasan et al<sup>14</sup> e Kim et al<sup>15</sup> hanno trovato che valori più bassi di ADC prima del trattamento si associano ad un migliore outcome a 2 anni; i dati ottenuti da King et al<sup>16</sup> invece negano una correlazione tra ADC pre-trattamento e risposta. Il monitoraggio durante radioterapia con RM DWI (figura 4) ha dimostrato che l'incremento dei parametri di diffusione (ADC) nella fase precoce del trattamento correla con la risposta<sup>16,17</sup>.



**Fig. 5:** recidiva di carcinoma squamoso della base linguale. a) immagine RM 3D VIBE dopo Gadolinio. La recidiva (R) è circondata da intenso enhancement lineare (frecce). b) RM DWI b0. c) RM DWI b1000. La recidiva corrisponde all'area di elevato segnale, da notare una maggiore riduzione del segnale nei tessuti adiacenti alla lesione rispetto all'immagine b0. d) Nella mappa dell'ADC, la recidiva si presenta come area di restrizione (R) ed è circondata da un fronte di incrementata diffusione (ADC elevato, frecce) che corrisponde alla flogosi peritumorale.

## IDENTIFICAZIONE RECIDIVE

L'identificazione delle recidive costituisce un argomento talvolta problematico, specialmente dopo (chemio)radioterapia, a causa della difficile distinzione tra effetti del trattamento (alterazioni infiammatorie, radionecrosi) e recidiva. In molti centri, il ricorso a metodiche di imaging è giustificato solo dalla comparsa di sintomi o di lesioni sospette all'esame obiettivo. Nei centri in cui un programma di follow-up viene proposto indipendentemente dall'esame obiettivo e dalla clinica, vengono impiegati numerosi schemi che utilizzano diverse metodiche. Non sono presenti in letteratura dati che consentano di identificare lo schema di follow-up ottimale. La PET-TC ha il vantaggio di un elevato valore predittivo negativo. Greven et al.<sup>18</sup> hanno dimostrato che la PET risulta accurata solo 3-4 mesi dopo la fine del trattamento (chemio)radioterapico, quando si riducono le alterazioni infiammatorie acute che determinano incremento dell'attività metabolica anche in assenza di recidive. La PET può essere utilizzata per escludere la presenza di recidiva sottomucosa di neoplasie avanzate in pazienti asintomatici. Nel caso in cui i pazienti divengano sintomatici, la RM allo Stato dell'Arte, con aggiunta di sequenze DWI, garantisce una buona sensibilità e soprattutto elevata specificità<sup>19</sup>. Nelle sequenze DWI, le recidive appaiono iperintense nelle immagini ottenute con b elevati (b1000) e presentano un basso valore di ADC (figura 5). La presenza di valori elevati di ADC o l'assenza di segnale elevato in b1000 indirizzano per alterazioni infiammatorie conseguenti al trattamento (figura 6).



**Fig. 6:** carcinoma squamoso del solco amigdalo-glossio sinistro. a) TC pre-trattamento. La lesione si presenta come area di enhancement aumentato dopo somministrazione di mdc iodato (frecce). b) la TC eseguita dopo trattamento radioterapico mostra una riduzione solo parziale della lesione. c) ipercaptazione di 18-FDG alla PET nella sede della lesione primitiva. d) RM, immagine 3D VIBE dopo Gadolinio. È visibile un'area di aumentato enhancement nella sede della lesione primitiva (frecce). e) DWI RM, b0. f) DWI RM b1000. Non è presente restrizione nell'area sospetta per persistenza neoplastica (frecce), il rilievo indirizza per esito postattinico (radionecrosi). g) La mappa dell'ADC conferma l'assenza di restrizione patologica della diffusione. Gli esami effettuati nel follow-up successivo hanno dimostrato l'assenza di neoplasia residua.

### **keypoints**

*Il ruolo dell'imaging nella valutazione delle neoplasie orofaringee si articola attorno a tre direttrici principali.*

*La disponibilità di metodiche diverse come TC, RM e PET, pone il quesito di quale sia la metodica (o la combinazione di metodiche) più appropriata nella fase di stadiazione e nel follow-up.*

*Lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, come la chirurgia conservativa transorale, e, quindi, di nuove indicazioni terapeutiche meno-invasive richiede una mappatura sempre più accurata della lesione primitiva.*

*Il principale nuovo orizzonte nel campo dell'imaging diagnostico consiste nella ricerca di nuovi biomarkers (FDG-PET → metabolismo; F-MISO-PET → ipossia tumorale; RM pesata in diffusione → cellularità, necrosi/apoptosi) che siano in grado di predire prognosi e risposta al trattamento.*

## Bibliografia

1. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Majorana A, Bolzoni Villaret A, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study. *Oral Oncol.* 2010 Apr;46(4):307-10.
  2. Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Lee LY, Kang CJ, Wong AM, Liao CT. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 20;24(27):4371-6.
  3. Vandecaveye V, De Keyzer F, Vander Poorten V, Dirix P, Verbeken E, Nuyts S, Hermans R. Head and neck squamous cell carcinoma: value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging. *Radiology.* 2009 Apr;251(1):134-46.
  4. Holsinger FC, McWhorter AJ, Ménard M, Garcia D, Laccourreye O. Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: I. Technique, complications, and functional results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jul;131(7):583-91.
  5. Park JO, Lee YS, Joo YH, Nam IC, Cho KJ, Kim MS. Can the transoral approach secure a cancer-free deep margin in tonsil cancer? *Oral Oncol.* 2012 Jul;48(7):658-61.
  6. Park JO, Jung SL, Joo YH, Jung CK, Cho KJ, Kim MS. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in the assessment of tumor invasion depth in oral/oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* May 2011;47(5):381-6.
  7. Maroldi R, Farina D, Borghesi A, Marconi A, Gatti E. Perineural tumor spread. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008 May;18(2):413-29
  8. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, Mack M, Vogl TJ, Bisdas S. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology.* 2009 Oct;51(10):677-86.
  9. Thiagarajan A, Caria N, Schöder H, Iyer NG, Wolden S, Wong RJ, Sherman E, Fury MG, Lee N. Target volume delineation in oropharyngeal cancer: impact of PET, MRI, and physical examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):220-7.
  10. Thorwarth D, Eschmann SM, Paulsen F, Alber M. Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 May 1;68(1):291-300.
  11. Lin Z, Mechalakos J, Nehmeh S, Schoder H, Lee N, Humm J, Ling CC. The influence of changes in tumor hypoxia on dose-painting treatment plans based on 18F-FMISO positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 15;70(4):1219-28.
  12. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, Son YI, Baek CH, Ahn YC, Park K, Lee KH, Kim BT. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: comparisons of volume-based metabolic parameters. *Head Neck.* 2013 Jan;35(1):15-22.
  13. La TH, Filion EJ, Turnbull BB, Chu JN, Lee P, Nguyen K, Maxim P, Quon A, Graves EE, Loo BW Jr, Le QT. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1335-41.
  14. Srinivasan A, Chenevert TL, Dwamena BA, Eisbruch A, Watcharotone K, Myles JD, Mukherji SK. Utility of pretreatment mean apparent diffusion coefficient and apparent diffusion coefficient histograms in prediction of outcome to chemoradiation
- 
-

- in head and neck squamous cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2012 Jan-Feb;36(1):131-7.
15. Kim S, Loevner L, Quon H, Sherman E, Weinstein G, Kilger A, Poptani H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2009 Feb 1;15(3):986-94.
  16. King AD, Chow KK, Yu KH, Mo FK, Yeung DK, Yuan J, Bhatia KS, Vlantis AC, Ahuja AT. Head and neck squamous cell carcinoma: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging for the prediction of treatment response. *Radiology.* 2013 Feb;266(2):531-8.
  17. Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F, de Beeck KO, Vander Poorten V, Roebben I, Nuyts S, Hermans R. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol.* 2010 Jul;20(7):1703-14.
  18. Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, Harkness BA, D'Agostino RB Jr, Keyes JW Jr, Watson NE Jr. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2001 Nov;23(11):942-6.
  19. Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S, Deraedt K, Dirix P, Hamaekers P, Vander Poorten V, Delaere P, Hermans R. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 15;67(4):960-71.
- 
-

## **L'HPV E L'IDENTIFICAZIONE DI SOTTOGRUPPI DI PAZIENTI: PROGNOSI, ANCHE SCELTE TERAPEUTICHE?**

L. LICITRA, R. GRANATA

Il fumo di sigaretta e l'assunzione di alcool sono fattori di rischio riconosciuti nella patogenesi dei tumori testa-collo. Tuttavia una piccola parte di tumori testa-collo (15-20%) si presenta in pazienti che non sono mai stati fumatori o bevitori<sup>1</sup>.

In recenti studi è stato dimostrato che l'infezione del Papilloma virus (HPV) nel distretto cervico-facciale ha assunto un ruolo importante nella patogenesi dei carcinomi spinocellulari della testa-collo ed in particolare in quelli dell'orofaringe<sup>2, 3-8</sup>.

L'infezione del papilloma virus è diventata oggi la prima causa eziopatogenetica dei carcinomi spinocellulare dell'orofaringe nei paesi sviluppati, riscontrando la presenza del virus nel 45-90% dei pazienti con carcinoma dell'orofaringe<sup>9</sup>. Inoltre l'incidenza dei tumori orofaringei è in aumento sia in USA che in Europa<sup>10</sup>. In particolare in Europa il tasso di incidenza dei carcinomi orofaringei è di 28 per milione di abitanti<sup>11</sup>. Nei diversi paesi europei tale incidenza varia sensibilmente da paese a paese, in particolare il carcinoma orofaringeo è più frequente nell'Europa centrale e nel est Europa<sup>11</sup>. L'infezione da HPV è notoriamente associata ai tumori della cervice uterina, ai tumori del pene e a quelli della regione anale evidenziando il grande tropismo di questo virus per gli epiteli.

La trasmissione del virus avviene per via sessuale. Inoltre i pazienti portatori del virus a livello anale o uterino o HIV positivi sono più a rischio di avere l'infezione anche a livello orofaringeo<sup>9</sup>.

Questo importante aumento dell'infezione virale da HPV potrebbe essere legato soprattutto ai cambiamenti nelle abitudini sessuali (età precoce del primo rapporto sessuale, più partners e sesso orale). Esistono anche cofattori che contribuiscono al rischio di infezione: presenza di HIV, fumo di sigaretta e l'uso di marijuana. Tali fattori potrebbero spiegare un aumentato rischio infettivo perchè associati ad una ridotta immunità<sup>9</sup>.

Sono in corso studi per indagare se anche la trasmissione orale possa essere responsabile dell'infezione. Tale via di trasmissione non è infatti del tutto escludibile<sup>9</sup>.

Il primo grosso studio effettuato per ricercare la presenza del virus nei tumori testa e collo ha dimostrato come la presenza di HPV sia maggiore

---

---

nei tumori dell'orofaringe (55%) rispetto a tutte le altre sottosedi<sup>1</sup>. Una revisione sistematica della letteratura ha dimostrato un netto e recente incremento dei casi orofaringei HPV relati soprattutto in Europa rispetto ai dati USA a fronte di una sostanziale stabilità della presenza di HPV nelle sedi non orofaringee (21%)<sup>12</sup>. In particolare, i tumori dell'orofaringe HPV positivi insorgono soprattutto nelle tonsille palatine e linguali (94%)<sup>1</sup>. Fra l'altro non esiste ad oggi la dimostrazione che il virus HPV sia cancerogeno nelle sedi non orofaringee del distretto cervico-facciale.

I meccanismi molecolari che stanno alla base della tumorigenesi causata da HPV sono derivati dagli studi di HPV nel carcinoma della cervice uterina e come per esso gli istotipi aggressivi maggiormente coinvolti nella tumorigenesi sono il 16 e 18.

In particolare il 16 è il ceppo virale maggiormente coinvolto. Il virus agisce integrandosi nel DNA dell'ospite e tramite le due sue oncoproteine E6 ed E7 va ad inattivare rispettivamente i pathway di p53 e pRB. In particolare E7 lega e degrada pRB, liberando E2F che porta alla iperespressione della proteina p16 (regolatore del ciclo cellulare). Per questo motivo la presenza di p16 rilevata in immunohistochimica può essere considerata come un surrogato della presenza di HPV<sup>13-17</sup>. Infatti, la maggior parte dei tumori HPV positivi ha una sovraespressione di p16 e non presenta mutazioni di p53 (wild-type). Recenti osservazioni e studi hanno dimostrato che il tumore HPV relato ha una prognosi migliore<sup>2,18</sup>. Tale caratteristica potrebbe derivare dal fatto che, diversamente dai tumori dell'orofaringe prevalentemente alcool e fumo relati, p53 nei tumori HPV positivi è funzionante generando così una maggiore sensibilità al trattamento radiante. Tuttavia la situazione è molto più complessa della semplice radiosensibilità anche perché la stessa chirurgia, nei casi HPV positivi, offre risultati sicuramente superiori rispetto ai casi HPV negativi<sup>19</sup>.

Va da sé che i tumori HPV relati sono causalmente associati al virus mentre i tumori HPV negativi riconoscono una eziologia legata a fumo ed alcol. Questo significa che oggi il tumore dell'orofaringe, nonostante si tratti di carcinomi fenotipicamente identici, deve essere considerato come composto da due entità totalmente differenti dal punto di vista biologico<sup>20</sup>. La diversa biologia, relata alla presenza del virus ha un impatto favorevole sulla prognosi.

In particolare un recente studio ha permesso agli autori di affermare che la presenza o assenza di HPV rappresenta il più importante fattore prognostico nei pazienti con carcinoma spinocellulare dell'orofaringe trattati con trattamento combinato radio-chemioterapico<sup>2</sup>. Nello stesso studio è stato possibile suddividere i casi all'interno di tre gruppi di rischio prognostici: basso, intermedio e alto rischio di morte a seconda dello stato di HPV, dello stato di fumatore e dello stadio di malattia. In particolare i pazienti con tumori HPV positivi, il numero di pack years (1 pack year = n° di sigarette al giorno per un anno) ( $\leq$  di 10 o  $>$  di 10 pack year) e lo stato linfonodale (N0-N2a vs N2b-N3) sono i fattori determinanti la

---

<b>RISCHIO</b>	<b><u>p16 positivi</u></b>	<b><u>p16 negativi</u></b>
<u>Basso</u>	≤ 10 pacchetti /anno > 10 pacchetti /anno se < N2b	
<u>Intermedio</u>	> 10 pacchetti /anno se ≥ N2b	≤ 10 pacchetti/anno E < T4
<u>Alto</u>		> 10 pacchetti/anno O T4

**Tab. 1:** RTOG RPA (recursive partitioning analysis) con lo schema di rischio<sup>2</sup>

sopravvivenza globale. Invece nei pazienti con tumore HPV negativo, la sopravvivenza globale è determinata dal numero di pack years e dall'estensione del tumore iniziale (T2 o T3 contro T4)<sup>2</sup> (Tab. 1). Quindi, la sopravvivenza globale a 3 anni nei pazienti a basso rischio è del 93%, del 71% nei pazienti a rischio intermedio e del 46.2% nei pazienti ad alto rischio<sup>2</sup>.

Questo dato è stato anche confermato da un lavoro retrospettivo e monoistituzionale italiano<sup>21</sup>. Anche in questo lavoro la sopravvivenza a 2 anni dei pazienti a basso rischio è 100%, quella a rischio intermedio è 86% e quella ad alto rischio è 70%<sup>21</sup>.

È interessante notare come la biologia dei tumori spinocellulari dell'orofaringe, intesa come presenza/assenza del virus è più importante delle altre caratteristiche sin qui note nel determinare la prognosi.

In questo contesto, una revisione del TNM per i carcinomi spinocellulari dell'orofaringe è stata proposta da Fisher et al. sulla base dello stato di espressione di p16<sup>22</sup>.

Anche l'espressione pretrattamento di EGFR aumenta significativamente la capacità di predire la sopravvivenza globale e la recidiva tumorale nei pazienti con carcinoma spinocellulare dell'orofaringe trattati con radioterapia<sup>23</sup>. In effetti la bassa espressione di EGFR e l'alta espressione di p16 sono indicatori di un buon outcome, invece un'alta espressione di EGFR in combinazione con bassa espressione di p53 o alta espressione di Bcl-xl, sesso femminile e il fumo di sigaretta sono associati con un cattivo outcome<sup>15</sup>.

Uno delle opzioni terapeutiche standard dei carcinomi spinocellulare dell'orofaringe in stadi avanzati (III-IV) è oggi costituito dal trattamento radiante combinato con il trattamento chemioterapico<sup>24-26</sup>. I risultati di questo trattamento in funzione della presenza di HPV sono già stati descritti. Tuttavia questa terapia è caratterizzata da tossicità acute e tardive che consistono in disfagia e xerostomia<sup>27</sup>. Considerata l'elevata probabilità di guarigione è logico porsi il problema delle tossicità tardive. Sono quindi in corso studi per valutare una deintensificazione del trattamento applicata alla categoria di pazienti a basso/intermedio rischio. Questa deintensificazione potrebbe consistere in una riduzione di dose radiante e/o alterazioni della terapia concomitante ad esempio o omettendo la chemioterapia e sostituendola con la terapia biologica e introdu-

cendo della chemioterapia neoadiuvante per potere omettere la chemioterapia concomitante. Dallo studio di O'Sullivan che considera pazienti trattati con radioterapia +/- chemioterapia lo stadio di T ed N può influenzare il rischio di localizzazioni di malattia a distanza sia nei tumori HPV negativi che positivi<sup>28</sup>. In particolare in questo studio nella categoria a basso rischio HPV positivi, i pazienti con N2b ed N2c con esposizione a fumo trattati con sola radioterapia hanno un maggior rischio di recidiva di malattia rispetto a quelli trattati con chemio radioterapia. Per cui si potrebbe pensare persino di omettere la chemioterapia nei pazienti HPV positivi a basso rischio in stadio III e IV con basso carico linfonodale. Al contrario nei pazienti ad alto rischio di recidiva l'aggiunta di chemioterapia di induzione al trattamento chemio radioterapico combinato potrebbe essere benefica, ma attualmente tutti gli studi sinora effettuati non sembrano confermare tale ipotesi<sup>28</sup>.

Un altro approccio terapeutico per i tumori dell'orofaringe, sviluppatosi per cercare di ridurre le tossicità del trattamento chemio radioterapico, consiste nella chirurgia ed in particolare nelle nuove tecniche chirurgiche: chirurgia robotica trans orale (TORS) e nella chirurgia laser transorale (TLM)<sup>29</sup>.

In particolare la microchirurgia laser transorale (TLM) è una tecnica chirurgica endoscopica poco invasiva che permette di eliminare il tumore a livello di T con degenze post operatorie brevi e pochissime tossicità a lungo termine<sup>30</sup>. Con questa tecnica chirurgica la sopravvivenza globale a 3 anni riportata è dell'86% , tuttavia il 63% ha avuto anche una linfoadenectomia e il 73% ha necessitato di terapie adjuvanti come radioterapia o chemio radioterapia<sup>30</sup>.

Con la TORS più eventuale terapia adjuvante si ottiene un buon controllo di malattia sia nei tumori HPV+ sia in quelli HPV-. In particolare i vantaggi di questa chirurgia consisterebbero nell'aver delle ottime sopravvivenze riducendo i dosaggi e i volumi della radioterapia successiva così da ridurre le tossicità tardive che caratterizzano il trattamento CT-RT combinato radicale<sup>31</sup>. Un altro vantaggio di questo approccio consisterebbe nella conduzione del trattamento postoperatorio basandosi sul dato anatomopatologico chirurgico<sup>31</sup>. Anche se uno studio recente dimostrerebbe che la rottura extracapsulare dei linfonodi nei tumori dell'orofaringe non giustificerebbe l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia<sup>32</sup>. Questo studio propone infatti una deintensificazione del trattamento a sola radioterapia nei pazienti HPV+ con rottura extracapsulare dei linfonodi<sup>32</sup>.

In conclusione una definizione clinica, patologica e molecolare di questa malattia è oggi necessaria. Al momento non vi sono dati sufficienti per modificare lo stato dell'arte terapeutico in base al profilo di rischio. Successivi studi sono indispensabili per meglio definire l'uso di una deintensificazione del trattamento e il ruolo della chemioterapia di induzione<sup>28</sup>.

---

**keypoints**

*L'infezione di HPV ha assunto un ruolo importante nella patogenesi dei carcinomi spinocellulari dell'orofaringe.*

*Classificazione dei pazienti in categorie di rischio a seconda dello stato di HPV, del fumo di sigaretta e dello stadio tumorale*

*Necessari futuri studi per una possibile deintensificazione dei trattamenti in una specifica categoria di pazienti con carcinomi spinocellulari dell'orofaringe.*

---

---

**Bibliografia**

1. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:709-720.
  2. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jun 7 363 (1): 24-35.
  3. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, et al: Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1626-163.
  4. Andl T, Kahn T, Pfuhl A, et al: Etiological involvement of oncogenic human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas lacking retinoblastoma cell cycle control. *Cancer Res* 1998; 58:5-13.
  5. Wiest T, Schwarz E, Enders C, et al: Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control. *Oncogene* 2002; 21:1510-1517.
  6. Van Houten VM, Snijders PJ, van den Brekel MW, et al: Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2001; 93:232-235.
  7. Hafkamp HC, Speel EJ, Haesevoets A, et al: A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J Cancer* 2003; 107:394-400.
  8. Mork J, Lie AK, Glatte E, et al: Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344:1125-1131.
  9. Gypsyamber D'Souza, Amanda Dempsey: the role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med*. 2011 Oct 1;53 Suppl 1:S5-S11.
  10. Licitra L., Zigon G., Gatta G., et al. Human papillomavirus in HNSCC: a European epidemiologic perspective. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Dec;22(6):1143-53.
  11. Van Dijk B.A.C.,Gatta G, Capocaccia R. et al. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *European Journal of Cancer* 2012 Apr; 48(6):783-96.
  12. Mehanna H, Beech T, Nicholson T et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013 May;35(5):747-55.
  13. Zur Hausen H: Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:342-350.
  14. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, et al: Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2007; 120:1731-1738.
  15. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al: EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3128-3137.
  16. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, et al: A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007; 121:2465-2472.
  17. Harold Y. Lau, Sony Brar, Alexander C. Klimowicz et al: Prognostic significance of p16 in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with concurrent cisplatin and radiotherapy. *HEAD & NECK—DOI 10.1002/hed* Month 2010.
- 
-

18. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:1813-20.
  19. Fallai C, Perrone F, Licitra L et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy or radiochemotherapy: prognostic role of TP53 and HPV status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 15;75(4):1053-9
  20. Gillison ML, D'Souza G, Westra W et al: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19.
  21. Granata R, Miceli R, Orlandi E et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1832-7.
  22. Fischer CA, Kampmann M, Zlobec I et al. p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. *Ann Oncol* 2010; 21: 1961–1966.
  23. Chung CH, Zhang Q, Hammond EM et al. Integrating epidermal growth factor receptor assay with clinical parameters improves risk classification for relapse and survival in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 81(2): 331–338.
  24. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*.1999 Dec 15;91(24):2081-6.
  25. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
  26. Denis F, Garaud P, Bardet E et al: Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):69-76. Epub 2003 Dec 2.
  27. Machtay M, Moughan J, Trotti A et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3582-9.
  28. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):543-50.
  29. Adelstein DJ, Ridge JA, Brizel DM et al. Transoral resection of pharyngeal cancer: summary of a national cancer institute head and neck cancer steering committee clinical trials planning meeting, november 6–7,2011, arlington, virginia Head and Neck December 2012 34(12):1681-703.
  30. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a united states multicenter study. *Head and Neck* 2011 Dic ;33(12):1683-94.
  31. Cohen MA, Weinstein GS, O'Malley BW et al. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: oncologic results. *Head and Neck* 2011 Apr;33(4):573-80
  32. Sinha P, Lewis JS Jr, Piccirillo JF et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2012 Jul 15;118(14):3519-30
- 
-



## **QUALE TERAPIA SISTEMICA? (TARGET THERAPY E/O CHEMIOTERAPIA)**

E. VACCHER

### **INTRODUZIONE**

I tumori maligni del capo-collo rappresentano il 3% di tutte le neoplasie dell'adulto e sono responsabili del 2% di tutte le morti per cancro. Nel mondo ci sono circa 645.000 nuovi casi all'anno e la quasi totalità di essi sono carcinomi squamosi ("Squamous Cell Cancer, SCC")<sup>1</sup>. In Italia il tasso di incidenza dei carcinomi dell'orofaringe-cavo orale e del carcinoma della laringe (aggiustato per età e popolazione) è di circa 12 casi/100.000 abitanti/anno, con circa 4586 nuovi casi di SCC del cavo orale-orofaringe e 5059 nuovi casi di SCC della laringe-ipofaringe<sup>2</sup>.

Il 60% dei pazienti con SCC del capo-collo esordisce con malattia locoregionale avanzata (III-IV stadio) e di questi meno del 30% è vivo a 5 anni. Il 60-70% di essi sviluppa una recidiva entro due anni ed il 20-30% metastasi a distanza. La prognosi dei pazienti che recidivano in sede locoregionale (LR) o che sviluppano metastasi a distanza (MD) è molto infausta per tutte le sedi del distretto ORL, compreso l'orofaringe, con una sopravvivenza che in genere non supera i 6-9 mesi<sup>3-8</sup>. I carcinomi ORL per la loro epidemiologia e per la loro prognosi sfavorevole rimangono ad oggi una delle patologie oncologiche di maggiore rilevanza sanitaria.

### **TERAPIA CONVENZIONALE**

#### **Chemioterapia di prima generazione**

La chemioterapia svolge un ruolo palliativo nella terapia dei pazienti che recidivano in sede LR dopo trattamento primario e nei pazienti con metastasi a distanza. I farmaci di prima generazione attivi negli SCC del distretto ORL sono il Metotrexate (MTX), la Bleomicina (BLM), il Cisplatino (CDDP), il Carboplatino (CBDCA) ed il 5-Fluorouracile (5-FU). Il tasso di risposta è compreso nel range del 10-25% e la durata delle risposte è molto breve (3-5 mesi). La monochemioterapia con MTX ha dimostrato una efficacia simile a quella del CDDP ma con un profilo di tollerabilità nettamente più favorevole.

La polichemioterapia fornisce un tasso di risposte maggiore rispetto alla monochemioterapia, ma la prognosi di questi pazienti rimane infausta,

---

---

Autore	Pregresso trattamento	N. pts	Arm	RG (%)	OS mediana (mesi)
Jacobs C. (1992)	- Cy - RT - Nessuno	249	CDDP-5-FU Vs. CDDP Vs. 5-FU	32 17 13	5.7
Forestiere AA. (1992)	- CH-RT - Induction CDDP - Nessuno	272	CDDP-5-FU Vs. MTX Vs. CBDCA-5-FU	32 10 21	6.6
Cleavel M. (1994)	- CH - RT - CH-RT - Nessuno	382	CDDP-5-FU Vs. CDDP Vs. CABO	31 15	6.7
RG: Risposte Globali; CH: Chirurgia; RT: Radioterapia; CDDP: Cisplatino; 5-FU: 5-Fluorouracile; MTX: Metotrexate; CABO: CDDP-MTX-BLM-VCR.					

**Tab. 1:** Principali studi randomizzati

indipendentemente dall'intensità del regime o dal tipo di farmaco impiegato. I principali fattori prognostici sono il pregresso trattamento (il tasso di risposta alla chemioterapia è in genere più alto nei pazienti naive rispetto a quelli trattati anche con una sola linea), lo stadio avanzato di malattia, il performance status (PS) del paziente e la sua comorbidità<sup>3-10</sup>.

Tre grossi studi randomizzati riportati da Jacobs, Forestiere e Clavel hanno confrontato la polichemioterapia con CDDP-5-FU (CF), il regime più studiato ed usato nei carcinomi ORL, con vari tipi di monochemioterapia di I generazione (Tabella 1). Il regime CF fornisce un tasso di risposte obiettive significativamente maggiore rispetto alla monochemioterapia (31-32% vs. 10-17%), ma la sopravvivenza mediana risulta simile in tutti i gruppi di pazienti (5.7-6.7 mesi), con una tossicità grave che però è raddoppiata rispetto a quella ottenuta con la monochemioterapia<sup>3,9,10</sup>.

### Nuovi farmaci antitumorali

I nuovi farmaci forniscono tassi di risposta pressoché sovrapponibili alla monochemioterapia di prima generazione. Essi comprendono Vinblastina (29%), Vinorelbina (6%), Oxaliplatino (10%), Gemcitabina (13%), CPT11 (0-14%), Pemetrexate (26%), Ifosfamide (IFO) (26%) ed Idrossiurea (39%). Con questi farmaci la sopravvivenza mediana è simile a quella dei controlli storici ed è compresa fra i 5.5 e i 9 mesi.

I taxani, Taxolo (TAX) e Taxotere (TXT), sono fra i nuovi farmaci quelli dotati di maggiore efficacia nei tumori del capo e collo. Essi si legano alla  $\beta$ -tubulina e stabilizzano i microtubuli, ne consegue un blocco del "check point" che controlla la mitosi, con inevitabile apoptosi della cellula. Il TXT è il taxano oggi più frequentemente usato in associazione al CF nella che-

Reference	N. pts	Dose (intervallo) mg/m <sup>2</sup>	Stadio %	CT neoadiuvante %	Refrattari a CDDP	RG (RC) %	PFS mesi	OS mesi
Catimel G. Ann Oncol 1994	37	100 (3 sett.)	LR 65 M 28 LR-M 7	25	NO	32 (5)	NR	NR
Couteau C. Br J Cancer 1999	21	100 (3 sett.)	LR 9 M 74 LR-M 17	17	NO	21 (0)	3	6.7
Dreyfuss Al. J Clin Oncol 1996	29	100 (3 sett.)	LR 84 M 10 LR-M 6	32	NO	42 (13)	5	NR
Zenda S. Jpn J Clin Oncol 2007	20	60 (3 sett.)	NR	NR	SI	10 (0)	1.7	4.6
Guardiola E Eur J Cancer 2004	37 Vs. 39	TXT 40 sett. Vs. MTX sett.	LR 51 M 49	22 CT neoad. 59 CRT	NO	27 Vs. 15	2 Vs. 1.5	3.9 Vs. 3.7
CT: chemioterapia; RG: risposte globali; RC: remissioni complete; PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale; LR: locoregionale; M: metastatico; NR: non riportato.								

**Tab. 2a:** Revisione della letteratura sulla monochemioterapia con Taxotere: risposta e sopravvivenza.

mioterapia neoadiuvante e in concomitanza alla radioterapia (RT). Nella sequenza neoadiuvante ad RT o a radio-chemioterapia, il regime TPF è risultato superiore al CF sia in termini di risposte obiettive che in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia. Nella malattia recidivata/metastatica la monochemioterapia con TXT fornisce un tasso di risposte obiettive del 21-42% (Tabella 2a). La tossicità dose-limitante è la neutropenia grave, compresa fra il 30 e il 79 % con regimi in cui il farmaco viene somministrato a 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane e pari al 13% con regimi in cui il TXT viene somministrato con ritmo settimanale, alla dose di 40 mg/m<sup>2</sup> (Tabella 2b). Il TXT settimanale confrontato con l'MTX settimanale fornisce un tasso di risposte obiettive significativamente superiore (27 vs 15 %), ma la sopravvivenza è simile nei due gruppi ed è inferiore ai 4 mesi. Il maggior tasso di risposte obiettive rende però il TXT una valida opzione terapeutica nei pazienti sintomatici e/o in rapida progressione di malattia, per i quali c'è la necessità di ottenere un beneficio clinico in tempi rapidi<sup>3-10</sup>.

Negli studi di fase II che impiegano la polichemioterapia con TXT/TAX in associazione dal CDDP o al CBDCA, il tasso di risposte obiettive si aggira intorno al 27-53%, ma la sopravvivenza globale rimane inferiore all'anno.

Reference	Dose mg/m <sup>2</sup>	Tossicità G3-G4 %			
		Ematologiche		Non-ematologiche	
Catimel G. Ann Oncol 1994	100	Neutropenia	61	Cute* Astenia Edema	54 69 31
Couteau C. Br J Cancer 1999	100	Neutropenia (G4)	79	Cute* Edema Astenia Neuropatia p.	75 29 50 29
Dreyfuss Al. J Clin Oncol 1996	100	Neutropenia febbrile	53	Alterazioni unghie Edema Astenia	33 6 33
Zenda S. Jpn J Clin Oncol 2007	60	Neutropenia (G4) Neutropenia febbrile	30 10	Mucosite (G3)	10
Guardiola E Eur J Cancer 2004	40 sett	Neutropenia Anemia	13 19	Alterazioni unghie Mucosite	9 9

*\*reazioni cutanee, alterazioni ungueali*

**Tab. 2b:** Revisione della letteratura sulla monochemioterapia con Taxotere : tossicità.

In uno studio randomizzato la combinazione di TAX (175mg/m<sup>2</sup>)-CDDP (75mg/m<sup>2</sup>) trisettimanale, confrontata con il regime CF ha dimostrato una equivalenza sia in termini di risposte obiettive (27% vs. 26%), che di tasso di sopravvivenza ad un anno (41% vs. 32%), con un profilo di tossicità però nettamente più favorevole. La tossicità gastrointestinale G3-4 è risultata più frequente con CF vs CDDP-TAX (mucosite 31% con CF vs 0 con CDDP-TAX, diarrea 6% vs 1%), come pure la tossicità ematologica grave (leucopenia 63% vs 35%), mentre la neurotossicità è risultata simile nei 2 gruppi. Il dato è meritevole di nota se si considera anche la maggiore maneggevolezza del TAX-CDDP, che non richiede il posizionamento di un catetere venoso centrale ed è somministrabile in regime ambulatoriale<sup>11</sup>. Con le triplete TIP (TAX-IFO-CDDP), TIC (Tax-IFO-CBDCA) e TPF (TAX-CDDP-5-FU) il tasso di risposte obiettive si avvicina al 60% con un 15% di remissioni complete (RC). La sopravvivenza ad un anno è però sempre del 40%, un dato simile a quello ottenuto nei controlli storici trattati con solo CF, con una tossicità grave che però è significativamente più elevata con la tripletta (Tabella 3).

Tutti questi studi dimostrano che il trattamento con sola chemioterapia della neoplasia in fase di recidiva/metastasi a distanza ha raggiunto una fase di "plateau" con la terapia convenzionale e la terapia di riferimento rimane il MTX. La doppietta con CF/CDDP-TAX o l'uso di altri farmaci, come la monochemioterapia con TXT, rimangono una valida alternativa in tutti i casi in cui vi sia la necessità di ottenere un beneficio clinico immediato più consistente<sup>3-10</sup>.

Terapia	n. pts	RG (RC) %	OS Mesi	Reference
CDDP-HD TAX vs. CDDP st TAX	218	35 vs. 36	7.6 vs. 6.8	Forestiere AA, 2001
CDDP-5-FU vs. CDDP-TAX	210	27 vs. 26	A 1 anno 41% vs. 32%	Gibson Mk, 2005
TAX-CBDCA TAX in 3 h TAX in 1 h	37 31	27 (3) 52 (3)	4.9 12.8	Clark JI, 2001 Moosman P, 2003
TAX-CDDP Naïve per CT	50	32 (10)	10	Basaran M, 2002
TIP	53	58 (17)	9	Shin DM, 1998
TIC	56	59 (17)	9	Shim DM, 2001
TXT-CDDP Naïve per CT	40 34	53 (18) 53 (17)	11	GedlickaC, 2002 Baur M, 2002
TPF	19	44 (13)	11	Janinis J, 2000
RG: risposte globali; OS: sopravvivenza globale; TIP: Tavolo-Ifosfamide-Cisplatino; TIC: Tavolo-Ifosfamide-Carboplatino; TPF: tavolo-Cisplatino-5-Fluorouracile.				

**Tab. 3:** Polichemioterapia con taxani

Per migliorare la prognosi di questi pazienti è necessario attivare nuove strategie terapeutiche. L'associazione della chemioterapia con la terapia a bersaglio molecolare con Cetuximab, è una delle strategie terapeutiche emergenti in oncologia ORL.

## TERAPIA BIOLOGICA CON CETUXIMAB

### Biologia e meccanismo d'azione del Cetuximab

Il Cetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 che possiede una elevata e specifica affinità per il recettore "Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR)". L'EGFR ed il suo principale ligando, il TGF- $\alpha$  ("Transforming Growth Factor-alpha") sono iperespressi rispettivamente in > 90% e 87% degli SCC ORL e la loro iperespressione si associa ad una prognosi sfavorevole. Sebbene l'iperespressione dell'EGFR possa presentare un'eterogeneità di sede (in genere è minore nei tumori della laringe), essa aumenta negli stadi avanzati di malattia e nei tumori poco differenziati. Il farmaco, inibendo il legame con i ligandi endogeni, blocca la dimerizzazione del recettore, che viene pertanto internalizzato e distrutto, e quindi blocca la fosforilazione della tirosin kinasi e la via di trasduzione del segnale dal citoplasma al nucleo, recettore-dipendente, che regola alcune funzioni essenziali della cellula tumorale, tra cui la proliferazione, la sopravvivenza e l'invasività. Il blocco della dimerizzazione del recettore

Terapia	Cetuximab+CF n° 220	CF n° 222	HR (95% CI)	P value
Overall Survival mediana,aa	10.1	7.4	0.80 (0.64-0.99)	0.04
PFS mediana,aa	5.6	3.3	0.54 (0.43-0.67)	<0.001
Risposta Obiettiva %	36	20		
Controllo di malattia % (RC-RP-SD)	81	60		
HR= Hazard Ratio 95% intervallo di confidenza (IC)				

**Tab. 4a:** Neoplasia recidivata/metastatica refrattaria al platino terapia con Cetuximab-CDDP-5FU (CF) vs CF: Risposta ed Outcome (Studio EXTREME)

impedisce inoltre la traslocazione nucleare dell'EGFR e la sua interazione diretta con il DNA, su cui agisce come fattore di trascrizione, in tal modo il farmaco inibisce i meccanismi di riparazione del DNA. Infine, il Cetuximab induce la tossicità cellulare anticorpo-mediata e provoca la "down-regulation" dei fattori proangiogenetici<sup>12-19</sup>. Di rilevante, studi sperimentali in vitro ed in vivo hanno dimostrato un effetto sinergico fra Cetuximab ed alcuni farmaci antineoplastici, fra cui il CDDP e i Taxani<sup>20</sup>.

## La terapia di combinazione Cetuximab-chemioterapia

### STUDI CLINICI

La terapia dei pazienti con SCC ORL con recidiva LR e/o MD è stata rivoluzionata dai risultati dello studio multicentrico randomizzato di fase III, lo studio EXTREME, che ha valutato l'efficacia di Cetuximab in associazione ad una chemioterapia a base di platino nel trattamento di prima linea di 442 pazienti con SCC ORL recidivato e/o metastatico. Il disegno dello studio prevedeva la randomizzazione dei pazienti in due gruppi di trattamento: CDDP (100 mg/m<sup>2</sup> ev. giorno 1) o CBDCA (AUC5 ev. giorno 1) + 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup> ev. in infusione continua giorni 1-4) in cicli di 3 settimane + Cetuximab (dose iniziale 400 mg/m<sup>2</sup> seguita da dosi settimanali di 250 mg/m<sup>2</sup>) o l'associazione di CDDP o CBDCA + 5-FU per sei cicli di chemioterapia. I pazienti con stabilizzazione di malattia appartenenti al primo gruppo (gruppo A) potevano continuare il trattamento con Cetuximab in monoterapia settimanale fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei due gruppi sono risultate equivalenti. L'aggiunta del Cetuximab alla chemioterapia alla base di platino e di 5-FU ha permesso di migliorare in modo statisticamente significativo la percentuale di risposte obiettive (36% vs. 20%, p=0.0001) e la percentuale di controllo globale della malattia (81% vs. 60%, p<0.0001) rispetto alla sola chemioterapia. Il risultato più eclatante

Terapia	Cetuximab+CF n° 220	CF n° 222	P value
Neutropenia %	22	23	NS
Anemia %	13	19	NS
Piastrinopenia %	11	11	NS
Sepsi %	4	<1	0.02
Tossicità cutanea %	9	<1	<0.001
Ipomagnesemia %	5	<1	0.05
Reazioni post- infusione %	3	<1	
NS= Non Significativa			

**Tab. 4b:** Neoplasia recidivata/metastatica refrattaria al platino terapia con Cetuximab-CDDP-5FU (CF) vs CF: Tossicità G3-G4 (Studio EXTREME)

tante è stato ottenuto sulla sopravvivenza mediana dei pazienti, sia globale che sulla “progression free survival” (PFS). La combinazione triplice ha aumentato significativamente la sopravvivenza globale (10 vs. 7 mesi, con un aumento assoluto di 2.7 mesi; Hazard Ratio (HR) 0.80; Intervallo di Confidenza (IC) 95% 0.64-0.99,  $p=0.04$ ). L'aggiunta di Cetuximab ha prolungato notevolmente anche la PFS: da 3,3 mesi con la sola chemioterapia a 5,6 mesi con l'associazione (HR 0.54, IC 95% 0.43-0.67,  $p<0.001$ ) (Tabella 4a).

La tossicità grave è risultata pressoché sovrapponibile nei 2 gruppi, i pazienti trattati con Cetuximab e chemioterapia hanno presentato però un aumento significativo della tossicità cutanea (9% vs 1%,  $p<0.001$ ), della sepsi (4% vs 1%,  $p=0.02$ ), dell'ipomagnesemia (5% vs 1%,  $p=0.05$ ), dell'anoressia (5% vs 1%,  $p=0.05$ ) e dell'ipocalcemia (4% vs 1%,  $p=0.06$ ). Globalmente, la tossicità grave (G3-4) più frequente è risultata la neutropenia (23% nel gruppo trattato con sola chemioterapia e 22% in quello trattato con Cetuximab e chemioterapia), seguita dall'anemia (19 e 13%), dalla piastrinopenia (11% in entrambi i gruppi) e dalla cardiotoxicità (4 e 7%) (Tab. 4b). Il pregio di questo studio è stato quello di aver disegnato una nuova strategia terapeutica, dotata di impatto significativo sulla sopravvivenza<sup>17</sup>. Un'analisi retrospettiva pubblicata di recente ha dimostrato che la somministrazione bisettimanale anziché settimanale del Cetuximab di mantenimento è fattibile e migliora in modo significativo la compliance al trattamento<sup>21</sup>. Aperta rimane però la ricerca del miglior farmaco(i) citotossico da associare alla terapia a bersaglio molecolare

Ad oggi non esiste nessun studio sull'associazione del Cetuximab con il regime TXT-CDDP, come già riferito equivalente al CF, nei pazienti con recidiva LR/MTX. I risultati preliminari degli studi in cui la combinazione Cetuximab-TXT-CDDP trisettimanale viene usata come chemioterapia neoadiuvante ad un trattamento locoregionale nella neoplasia localmente

avanzata, evidenziano un alto tasso di risposte obiettive pari al 97-100%, con una tossicità dose-limitante costituita dalla neutropenia G3-4 (70%), in assenza di fattori di crescita per il midollo osseo<sup>4-8</sup>. I risultati di uno studio di fase II di Hitt, con una combinazione di Cetuximab e TAX settimanale, come terapia di prima linea della recidiva LR/MD, hanno evidenziato un alto tasso di controllo clinico (88%), con 10% di RC e 54% di risposte obiettive ed un buon profilo di tollerabilità (neutropenia G3-4 13%). Il PFS è risultato di 4.2 mesi e la mediana di sopravvivenza di 8.1 mesi<sup>18</sup>.

#### STUDI BIOLOGICI: MARKERS PREDITTIVI DI RISPOSTA AL CETUXIMAB

L'iperespressione dell'EGFR, documentata con l'immunoistochimica, non correla con la risposta al Cetuximab. Il dato emerge sia dagli studi di fase II° in cui il Cetuximab è stato usato come monoterapia o in associazione al CDDP, sia da un'analisi retrospettiva dello studio EXTREME.

È noto che negli SCC ORL l'amplificazione del gene che codifica l'EGFR, documentata sia con una PCR quantitativa che con il metodo FISH ("Fluorescence In-Situ Hybridization"), correla con la prognosi, ma nello studio EXTREME non vi è alcuna correlazione fra l'amplificazione studiata con il FISH e la risposta al Cetuximab<sup>22</sup>.

Le mutazioni dell'EGFR, contrariamente a quanto avviene nel carcinoma del polmone sono molto rare (>10%) negli SCC ORL e sconosciuto è il loro potenziale ruolo prognostico<sup>22, 23</sup>.

Rimane quindi la necessità di una conoscenza più approfondita della biologia del Cetuximab, del suo meccanismo d'azione a livello molecolare e dell'interazione con la chemioterapia.

#### TERAPIA DEI PAZIENTI CON NEOPLASIA REFRATTARIA AL PLATINO

Nei pazienti refrattari al platino il tasso di risposte ai vari farmaci antineoplastici, taxani compresi, si aggira intorno al 10%, e la sopravvivenza non supera i 3 mesi<sup>4-8</sup>. Uno studio multicentrico in aperto, di fase II, ha valutato l'attività di Cetuximab in monoterapia (dose iniziale 400 mg/m<sup>2</sup> seguita da dosi successive settimanali di 250 mg/m<sup>2</sup>) in 103 pazienti con SCC del distretto ORL recidivato e/o metastatico, refrattari al platino. I risultati ottenuti sono stati molto confortanti: la percentuale di risposte obiettive è risultata del 13%, il controllo della malattia (RC- RP- stabilizzazione di malattia [SD]) è stato osservato nel 46% dei casi ed il tempo mediano alla progressione (TTP) è risultato di 2,3 mesi. Degno di nota, la sopravvivenza globale è stata di 6 mesi, in linea con quanto avviene nei pazienti con tumore sensibile al platino (Tabella 5)<sup>16</sup>.

Uno studio randomizzato di fase III ha confrontato Cetuximab e CDDP vs. CDDP nei pazienti platino-refrattari e ha evidenziato un aumento del

---

Terapia	n. pts	Risposte globali %	TTP Mediana, mesi	OS Mediana, mesi
Cetuximab monoterapia	103	13	2.3	5.9
Cetuximab + CDDP/CBDCA	96	10	2.8	6.1
Cetuximab + CDDP	79	10	2.2	5.2
Studio retrospettivo				
Tutti I pazienti	151	3	NR	3.4
Solo chemioterapia	43	0-8	NR	3.6

TTP: Tempo alla progressione; OS: sopravvivenza globale; CDDP: Cisplatino; CBDCA: Carboplatino

**Tab. 5:** Neoplasia recidivata/metastatica refrattaria al platino: trials clinici di fase II con Cetuximab.

tasso di risposte obiettive (26% vs. 10%,  $p=0.03$ ), ma la sopravvivenza globale e la PFS è risultata simile nei due gruppi, ragion per cui la reintroduzione del platino in questi pazienti non fornisce alcun vantaggio<sup>4-8,15,16,24</sup>.

#### **keypoints**

*La terapia di prima linea dei pazienti con SCC ORL recidivati/metastatici è stata rivoluzionata dai risultati dello studio EXTREME che ha confrontato in prima linea l'associazione di Cetuximab e CF vs la sola terapia con CF. Per la prima volta è stato documentato un vantaggio sia in termini di tasso di risposta che di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione, a favore del braccio sperimentale. Questa terapia rimane però una terapia con finalità palliativa, rimane quindi aperta la ricerca della combinazione terapeutica dotata di migliore efficacia, tollerabilità e maneggevolezza.*

**Bibliografia**

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29
  2. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Cause Control* 13(10):957-64, 2002.
  3. Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al. Head and neck cancer. *NEJM* 2001;345:1890-1900
  4. Colevas AD. Chemotherapy Options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol* 2006;24 :2644-52
  5. Specenier p, Vermorken JB. Current concepts for the management of head-neck cancer chemotherapy. *Oral Oncol* 2009;45:409-415
  6. Hoffmann TK. Systemic therapy strategies for head-neck carcinomas: Current status. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2012;11:1-25
  7. Price KA, Cohen EE Current treatment options for metastatic head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2012 Mar;13(1):35-46.
  8. Kurzweg T, Mocklmann, Laban S, Knecht R. Current treatment options for recurrent or metastatic head neck cancer: a post-ASCO 2011 update and review of last year's literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(10):2157-2167
  9. Jacobs C, Lyman g, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the Head and neck. *J Clin oncol* 1992;10:257-263
  10. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin © in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994; 5:521-526
  11. Gibson MK, Murphy B, Hussain MH et al. Randomized Phase III Evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus Cisplatin plus Paclitaxel in advanced Head and Neck cancer (E1395): an Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology group. *J Clin Oncol* 2005 ;23(15) :3562-7
  12. Ang KK, Berkey BA, Tu X et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head-neck carcinoma. *Cancer Res* 2002 ;62 :7350-6
  13. Kalyankrishna S., Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head-neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2666-2672.
  14. Bernier J Drug Insight: cetuximab in the treatment of recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncology* 2008;5(12):705-713
  15. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head-neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study [randomized controlled trial]. *J Clin Oncol* 2005 Dec 1; 23(34): 8646-54.
  16. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head-neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-2177 35.
-

17. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head-neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27
  18. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, et al Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol.* 2012 Apr;23(4):1016-22.
  19. de Andrade DA, Machiels JP. Treatment options for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, who progress after platinum-based chemotherapy. *Curr Opin Oncol.* 2012 May;24(3):211-7.
  20. Choe MS, Chen Z, Klass CM, Zhang X, Shin DM Enhancement of docetaxel-induced cytotoxicity by blocking epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 pathways in squamous cell carcinoma of the head and neck *Clin Cancer Res.* 2007 May 15;13(10):3015-23.
  21. Bossi P, Kornek G, Lanzetta G, Rozzi A, Füreder T, Locati L, Licitra L. Safety and feasibility of every-other-week maintenance cetuximab after first-line chemotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Head Neck.* 2012 Oct 6. doi: 10.1002/hed.23170.
  22. Licitra L, Storkel S, Keith MK et al. Predictive value of epidermal growth factor expression for first –line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer:analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies. *Eur J Cancer* 2013;49:1161-1168.
  23. Zhang W, Gordon M, Schultheis AM et al. FCGR2A and FCGR3A polymorphism associate with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3712-8
  24. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5568-5577
- 
-



## QUALE RADIOTERAPIA?

G. FRANCHIN, C. FURLAN, C. GOBITTI, E. MINATEL

### **RACCOMANDAZIONI**

**I°-II° AJCC:** RT definitiva. In alternativa, chirurgia + radioterapia postoperatoria se indicata. Solo pazienti con fattori prognostici negativi post-chirurgici (margini positivi) e stadio T2, devono essere considerati per RT + CT concomitante.

**III°-IV° AJCC:** CT-RT concomitante (trattamento raccomandato). In alternativa, chirurgia ± RT post-operatoria associata a chemioterapia concomitante, se indicata.

I pazienti considerati non eleggibili per comorbidità ad un trattamento con CT-RT (con cisplatino), devono essere valutati per la associazione RT /Cetuximab concomitante.

La tecnica radiante raccomandata è la 3D- conformazionale o la IMRT (Simultaneous Concomitant Boost), con la finalità di ridurre la tossicità alle strutture critiche (ghiandole salivari).

La chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia radicale loco-regionale può essere impiegata, ma il vantaggio in termini di sopravvivenza globale non è ancora stato provato.

**Le strategie di intensificazione** della RT (RT accelerata, alte dosi per frazione a volumi estesi faringei, chemioterapia concomitante) possono produrre un incremento del controllo loco-regionale ma contemporaneamente aumentare il rischio di disfunzioni gravi alla deglutizione. Diverse strategie di de-intensificazione restano oggetto di studi futuri.

#### Legenda

RT: radioterapia; CT: chemioterapia; ICT: chemioterapia di induzione; LRC: Controllo loco regionale; OS: Sopravvivenza globale; DFS: Sopravvivenza libero da malattia; IMRT: Radioterapia ad intensità modulata della dose; IMPT: Radioterapia ad intensità modulata con l'impiego di protoni; SIB-IMRT: radioterapia ad intensità modulata con boost simultaneo

VMAT: radioterapia ad intensità modulata ad archi multipli.

## STUDI DI RIFERIMENTO

### (Note tecniche: **RT ad Intensità Modulata della Dose–IMRT**)

La RT a Intensità Modulata della dose (IMRT) è una modalità avanzata di RT tri-dimensionale (3D), che ottimizza la distribuzione di dose radiante a volumi irregolari concavi. Nella regione della testa e del collo, la IMRT presenta dei potenziali vantaggi:

1. consente un maggiore risparmio di strutture normali, come le ghiandole salivari, i nervi ottici, il tronco cerebrale, il midollo spinale, l'esofago e la laringe

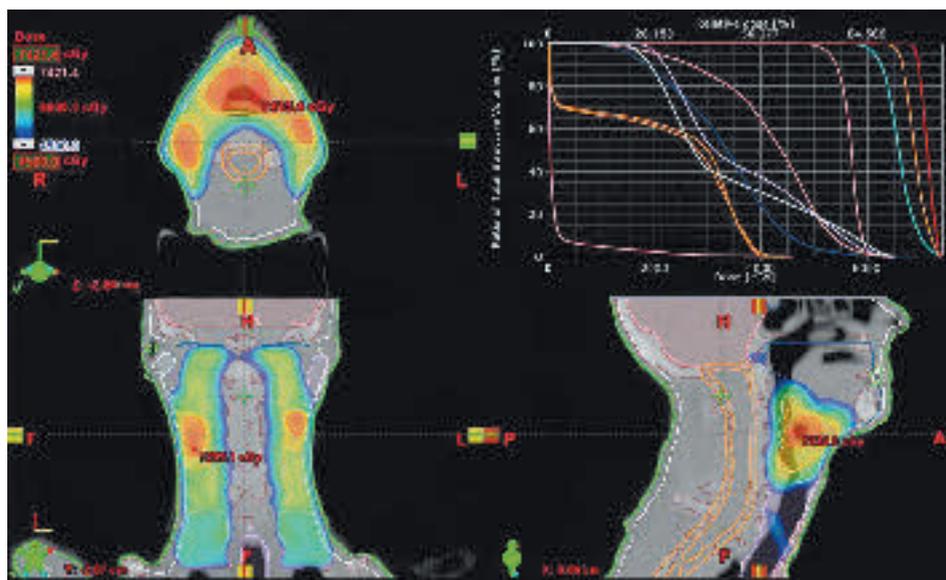


Fig. 1

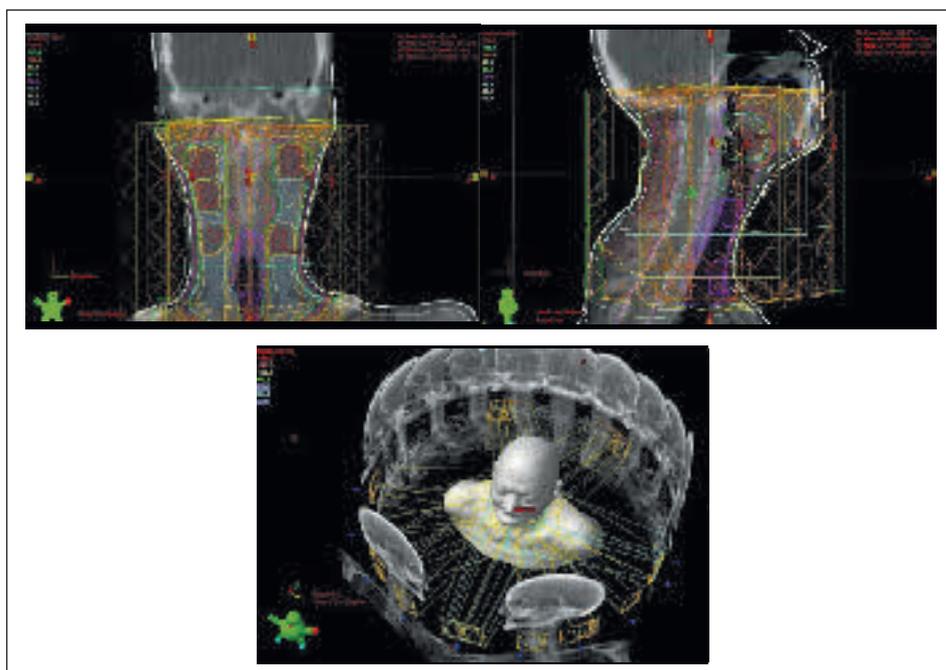
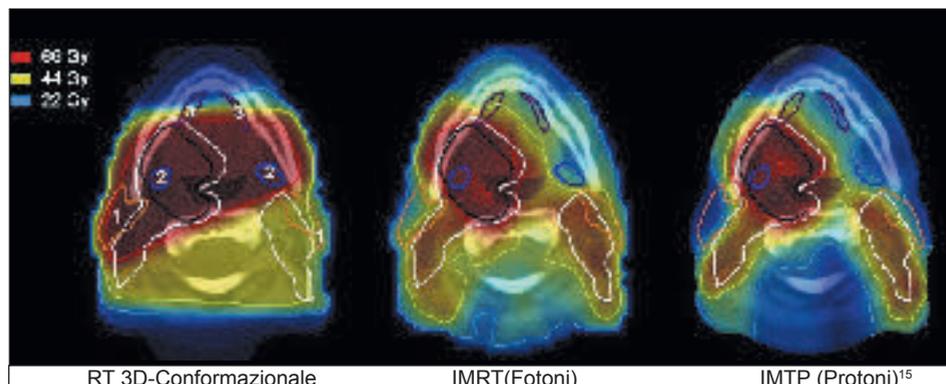


Fig. 2



**Fig. 3**

2. consente di eseguire il trattamento RT in una unica fase, senza l'utilizzo di campi di irradiazione aggiuntivi ed elimina la necessità di campi di elettroni
3. offre la possibilità di dosi di radiazione maggiore alle aree ad alto rischio e dosi minori a zone a rischio intermedio/basso nel corso della stessa seduta di RT (SIB-IMRT).

È possibile irradiare tutto il collo con un piano singolo IMRT, comprendendo sia la sede del tumore primitivo che le stazioni linfonodali del collo sia superiori che inferiori (WF-IMRT) oppure impiegare un piano IMRT per il tumore primario e il collo superiore, abbinato ad un trattamento convenzionale antero-posteriore sul collo inferiore (J-IMRT).

Una evoluzione della IMRT è la VMAT, una forma di radioterapia ad intensità modulata ad archi multipli: la tecnica consente maggiore flessibilità di erogazione della dose attraverso una variazione di angolazione del fascio di entrata, con modulazione continua di apertura del fascio e percentuale variabile di dose. Si ottiene un ulteriore miglioramento della distribuzione di dose e copertura del target, minor dose ai tessuti normali, superiore omogeneità della dose rispetto alla IMRT, con riduzione delle unità monitor impiegate e tempo di trattamento più breve.

## **IRRADIAZIONE CON PROTONI**

L'irradiazione con protoni offre importanti vantaggi rispetto all'irradiazione tradizionale con fotoni. I protoni realizzano maggior conformazione della dose erogata per il loro unico profilo di assorbimento di energia. Attualmente la RT ad intensità modulata con l'impiego dei protoni (IMPT) è una tecnica avanzata e promettente nei tumori del capo collo, anche se ancora possibile in pochi Centri al mondo.

## REVISIONE DELLA LETTERATURA SUL TRATTAMENTO RT CARCINOMI OROFARINGEI

### Radioterapia con l'impiego della tecnica IMRT

**Nutting** (2011): ha eseguito una comparazione tra IMRT e RT-conformazionale 3D, avendo come obiettivo principale la tossicità tardiva. La xerostomia di grado >2 si è verificata nel 40% dei pazienti trattati con IMRT vs 74% di quelli trattati con 3D RT.<sup>1</sup>

**Eisbruch** (2010): 69 pazienti affetti da carcinomi iniziali (T1-2-N0-1) dell'orofaringe trattati con IMRT, senza associazione con CT. Il LRC a 2 anni è stato del 91%, con una tossicità alle gh. salivari (xerostomia  $\geq 2$ ) del 55%, 25 % e 16% a 6, 12 e 24 mesi dalla fine della RT.<sup>2</sup>

**Setton** (2012): 442 pazienti affetti da carcinoma orofaringeo (esperienza del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) trattati con IMRT  $\pm$  CT; 94% stadi III-IV°. L'OS a tre anni è stata del 85%, con 5.4% di recidive locali e 5.6% regionali.<sup>3</sup>

**Clavel** (2012): 249 pazienti affetti da carcinomi avanzati dell'orofaringe trattati con IMRT con associata CT vs RT convenzionale associata a CT (studio retrospettivo). La OS è stata del 92 vs 75%, il LRC del 95 vs 84% a favore dell'IMRT, con grado di xerostomia di minor entità rilevata a 6, 12, 24 e 36 mesi dalla fine del trattamento radiante.<sup>4</sup>

**Mendenhall** (2010): 130 pazienti affetti da carcinoma orofaringeo, 90% stadio III-IV°, trattati con IMRT, 61% con associata CT e 42% sottoposti a svuotamento programmato.

Si è ottenuto un LRC del 84%, con una OS a 5 anni del 76% e una sopravvivenza causa-specifica del 85%. La tossicità tardiva severa è stata del 8%.<sup>5</sup>

**Sher** (2012): 163 pazienti con carcinoma orofaringeo trattati con IMRT e CT concomitante o sequenziale (studio retrospettivo). Non sono state riportate differenze in OS, LRC, e sviluppo di metastasi a distanza tra le due modalità di associazione della CT alla IMRT. Anche a fronte di risultati eccellenti, indicata CT neoadiuvante e IMRT in pazienti con elevato PS e con alto rischio di sviluppare metastasi a distanza.<sup>6</sup>

**Toledano** (2012) 208 pazienti, di cui 117 affetti da carcinoma orofaringeo, sono stati trattati in uno studio policentrico europeo, con IMRT. Le conclusioni sono state che la IMRT riduce la tossicità tardiva senza compromettere il controllo locale e la sopravvivenza globale.<sup>7</sup>

**Teoh** (2012): confronto tra piani di radioterapia ad intensità focale di dose su base PET-18 FDG, realizzati con campi fissi di IMRT o con l'impiego di RapidArc. Rispetto ai tradizionali campi di IMRT RapidArc permette di raggiungere una conformità più elevata della dose, un maggior risparmio della parotide contro- laterale e utilizzo di minori Unità Monitor (MU) dell'Ordine del 39-49%.<sup>8</sup>

**Cartmill** (2012): conferma la relazione prognostica tra vincoli dosimetrici applicati alle strutture coinvolte nella deglutizione e il mantenimento della

---

funzionalità. L'applicazione dei parametri dosimetrici identificati in letteratura, ha confermato che più di due terzi (66%) sono coerenti con l'esito predittivo di impatto sulla deglutizione.<sup>9</sup>

**Johnston M** (2011): confronto tra radioterapia ad archi multipli (VMAT) verso IMRT-SIB. La VMAT è in grado di raggiungere una dose minore alla ghiandola parotide contro-laterale e dosi paragonabili alla IMRT al midollo spinale e al midollo allungato. VMAT utilizza però circa 2/3 delle unità monitor e tempi di trattamento inferiori rispetto alla IMRT.<sup>10</sup>

**Lok** (2012): i risultati della IMRT sui tumori del orofaringe, indicano il volume di irradiazione del tumore primitivo come fattore prognostico in grado di influenzare la recidiva locale e l'OS, mentre il volume di irradiazione dei linfonodi positivi non è risultato prognosticamente rilevante.<sup>11</sup>

**Bar Ad** (2012): comparazione tra un trattamento con sola tecnica IMRT verso una tecnica mista IMRT/RT-standard: la IMRT offre una copertura ottimale dei volumi target e una dose media alla laringe sovrapponibile al trattamento IMRT/RT standard.<sup>12</sup>

**Yong** (2012): valutazione dei costi-efficacia di un trattamento con tecnica IMRT rispetto alla RT conformazionale 3-D nei tumori localmente avanzati dell'orofaringe. Il trattamento con IMRT assicura un incremento di 0,48 punti di benessere della QoL, e nonostante un costo aggiuntivo di 2447\$, realizza un incremento costo-efficacia complessivo di 5084\$ per migliorata QoL. Il vantaggio costo-efficacia potrebbe aumentare ulteriormente con l'impiego di tecnologia IMRT avanzata impiegante VMAT, attraverso una riduzione dei tempi complessivi di trattamento.<sup>13</sup>

**Tribius** (2011): valutazione del rapporto qualità della vita (QoL) e tecnica radiante utilizzata. La IMRT è associata a miglioramento significativo di alcuni parametri influenzanti la QoL, quali la xerostomia, la sechezza della mucosa orale, la saliva densa e di sapore spiacevole, con associata difficoltà alla ingestione del cibo rispetto alla RT convenzionale.<sup>14</sup>

**Van De Water T A** (2011): Lo studio ha comparato teoricamente i trattamenti 3D-RT, IMRT e radioterapia ad intensità modulata con l'impiego di protoni (IMPT). Rispetto a IMRT e 3D-RT, la IMPT ha migliorato la riduzione di dose agli organi a rischio, mantenendo elevata la copertura dosimetrica del target.<sup>15</sup>

**Van De Water T A** (2012): comparazione tra IMRT standard e IMPT: la terapia con protoni ha il potenziale di ridurre il rischio di disfunzioni gravi della deglutizione.<sup>16</sup>

*Il trattamento radiante con tecnica IMRT (± chemioterapia) produce un notevole miglioramento nel controllo locale della malattia e in alcuni studi anche della sopravvivenza, con un significativo risparmio delle strutture sane e conseguente miglioramento della qualità della vita. Lo sviluppo tecnologico (VMAT, impiego dei protoni) potrebbe nel prossimo futuro migliorare ulteriormente i risultati finali.*

**RT a Frazionamento non standard della dose**

**EORTC** (JC Horiot): 325 pazienti con carcinomi T2-3 dell'orofaringe, randomizzati tra RT con 70 Gy a frazionamento standard vs 80.5 Gy. con frazionamento bi-giornaliero a 115 cGY/frazione. La RT a frazionamento multiplo giornaliero ha riportato un incremento del controllo locale (LC) a 5 anni dal 40 al 59% e OS dal 31 al 47%, con beneficio evidenziato principalmente per tumori classificati allo stadio T3.<sup>17</sup>

**RTOG 90-03** (KK Fu): 268 pazienti con carcinoma localmente avanzato H&N randomizzati tra frazionamento standard, 70 Gy/ in 35 frazioni vs iperfrazionamento a 1.20 cGy, 2 sedute al giorno, per una dose totale di 81.6 Gy vs split-course 1.60 cGy 2 sedute al giorno, per una dose totale di 67.2 cGy (con una pausa di 2 settimane), vs RT con sovradosaggio concomitante (frazionamento bi- giornaliero solo per le ultime 12 frazioni a 1,5 Gy) per una dose totale di 72 Gy. Iperfrazionamento e RT con boost-concomitante hanno riportato miglioramento a 2 anni del LRC del 54%, sopravvivenza libera da malattia (DFS) del 39% e OS del 53%, rispetto a RT a frazionamento standard o split-course accelerato. Il frazionamento non convenzionale ha comportato un aumento della tossicità acuta.<sup>18</sup>

**MARCH** meta-analisi (J Bourhis): Quindici studi di fase III e 6.515 pazienti analizzati. Il frazionamento non standard ha ottenuto un beneficio del 3,4% dell'OS a 5 anni vs il frazionamento convenzionale, con massimo beneficio evidenziato per l'iperfrazionamento. Diminuzione del beneficio con l'aumentare dell'età.<sup>19</sup>

**COCHRANE Oral Health Group** (AM Glenny): valutazione di 30 studi e 6535 pazienti trattati con radioterapia a frazionamenti diversi rispetto al frazionamento standard: si è evidenziata una riduzione stati-sticamente significativa del rischio di morte per malattia del 14%, un beneficio assoluto della sopravvivenza a 5 anni del 3.4% e un aumento del LRC del 21%.<sup>20</sup>

**COCHRANE Oral Health Group** (B Baujat): valutazione del frazionamento non standard della dose di RT che ha riportato più vantaggi sia in termini di OS che di LRC: il beneficio maggiore si è registrato con l'iperfrazionamento (8% a 5 anni) rispetto al frazionamento accelerato (2%). Il vantaggio rispetto al LRC è stato del 6.4% a favore dell'iper-frazionamento con più evidenza per il controllo del tumore primitivo rispetto alle metastasi linfonodali.<sup>21</sup>

*Un frazionamento non convenzionale della dose (iperfrazionamento o sovradosaggio-concomitante) è in grado di migliorare il controllo loco-regionale, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale.*

**CT di Induzione (ICT/RT)**

**Vermorken EORTC-TAX 323** (2007): sono stati trattati 358 pazienti affetti da neoplasia inoperabile del distretto ORL, allo stadio III-IV, con chemioterapia neoadiuvante secondo uno schema a tre farmaci (TPF: Taxotere/ Cisplatino/5-FU) vs uno schema a due farmaci (PF: Cisplatino/5-FU)

seguita da RT a frazionamento convenzionale (66Gy) o iperfrazionato (74 Gy). Il trattamento di induzione a tre farmaci TPF ha riportato un aumento della sopravvivenza mediana (14,5vs18,8 mesi), con aumento della tossicità e delle morti correlate alla terapia (2,3 vs 5,5%).<sup>22</sup>

**Posner TAX 324** (2007): sono stati trattati 501 pazienti con tumore della testa e del collo resecabile, stadio III-IV, con TPF vs PF seguita da RT (70-74 Gy) associata a Carboplatino. La CT di induzione a tre farmaci ha ottenuto un miglioramento della LRC e 3 anni e dell'OS (48 → 62%), ma con un riscontro di tossicità severa in un quarto dei pazienti.<sup>23</sup>

**Posner TAX 324** (2011): i carcinomi dell'orofaringe HPV+ hanno caratteristiche biologi-che diverse rispetto agli HPV-. La OS a 5 anni è stata del 82% per HPV+ verso 35% per HPV-; la PFS e LRC sono stati molto soddisfacenti. Questi risultati supportano la possibilità di ridurre selettivamente la modalità terapeutica impiegata e la morbilità a lungo termine nei pazienti HPV+.<sup>24</sup>

**Lorch** (2011) **TAX 324**: La chemioterapia di induzione con TPF fornisce benefici in termini di sopravvivenza globale anche dopo lungo follow-up rispetto al PF. I pazienti candidati ad una chemioterapia di induzione dovrebbero essere trattati con TPF.<sup>25</sup>

**Sher** (2011) **TAX 324**: In questa successiva analisi del trial TAX 324, la CT con TPF rimane superiore a PF, valutato il tempo complessivo di erogazione della radioterapia. Anche utilizzando una chemioterapia ottimale, il tempo totale non-prolungato della RT è il fattore determinante il successo del trattamento.<sup>26</sup>

**Finnegan** (2009): lo studio è degno di nota in quanto utilizza sia CT-neoadiuvante che CT-concomitante associata a RT-iperfrazionata. Questo schema terapeutico si è dimostrato meno tossico rispetto ad altri studi simili, con un tasso di controllo locale elevato (89%).<sup>27</sup>

**Furness** (2011) La combinazione chemioterapia/trattamento loco-regionale (RT o chirurgia), è associata ad un miglioramento della sopravvivenza complessiva in pazienti con carcinomi orofaringei. La CT di induzione può prolungare la sopravvivenza da 8 a 20% e la CT-RT concomitante post-operatoria può prolungare la sopravvivenza fino al 16%. Nei pazienti con tumori inoperabili, la associazione RT/CT concomitante o alternata può prolungare la sopravvivenza dal 10 al 22%. Non c'è sufficiente evidenza su quale agente o regime sia più efficace.<sup>28</sup>

**Fakhry ECOG 2399** (2008): una valutazione prospettica dei pazienti con carcinoma orofaringeo, HPV+ vs HPV-, ha riportato una maggiore risposta alla CT di induzione e alla CT-RT, e inoltre un aumento dell'OS a 2 anni del 95 vs 62% nei pazienti HPV positivi.<sup>29</sup>

**Semrau** (2012): è stata valutata l'influenza dello stato HPV sulla sopravvivenza dei pazienti con carcinoma orofaringeo molto avanzato, non operabile, trattati con RT-CT. Lo stato HPV influenza la sopravvivenza libera da malattia ma non la sopravvivenza globale. Ulteriori fattori di rischio sembrano avere una forte influenza sulla sopravvivenza oltre lo stato HPV.<sup>30</sup>

**Maxwell (2010):** L'obiettivo dello studio è stato valutare l'effetto del consumo di tabacco sulla recidiva di malattia (locale / regionale a distanza) in pazienti affetti da ca. orofaringeo HPV positivi. I consumatori di tabacco, HPV+, sono a più alto rischio di recidiva di malattia rispetto ai non-utilizzatori di tabacco.<sup>31</sup>

**Rainsbury (2012):** la finalità è stata valutare se aggiungere ad HPV più bio-marcatori possa aumentare il potere prognostico. Sono stati analizzati 3.130 articoli e 32 hanno soddisfatto i criteri di inclusione/esclusione. Mediante meta-analisi vi è stato un significativo beneficio in termini di OS per i pazienti con HPV e p16 positivi. La OS è associata inoltre a diversi biomarcatori, che costituiscono potenziali bersagli di ricerca per migliorare il potere prognostico di HPV (bcl2 elevata, amplificazione del 11q3 e perdita dei geni 16q, c-met, Ki67, IMD, PLK, FHIT, ciclina D1 nucleari).<sup>32</sup>

*La chemioterapia di induzione a tre farmaci si è dimostrata superiore rispetto a quella a due farmaci. La tossicità elevata del trattamento combinato CT-RT resta un fattore limitante.*

*Sono ancora in corso studi di fase III con l'impiego di chemioterapia di induzione (ICT) seguita da chemio-radioterapia concomitante (RT/CT) verso RT/CT da sola.*

*Lo stato HPV associato all'abitudine del tabacco influenza la sopravvivenza libera da malattia.*

### **Chemioterapia (CT)/RT ± frazionamento non convenzionale**

**Denis GORTEC 94-01 (2004):** 226 pazienti allo stadio III° /IV° affetti da carcinoma orofaringeo, randomizzati tra RT 70 Gy vs RT 70 Gy associato a Carboplatino/5-FU × 3 cicli. L'associazione CT-RT ha migliorato il controllo locale (LC) da 25 a 48%, la DFS (da 15 a 27%) e l'OS (da 16 a 23) senza raggiungere la significatività statistica, ma con costi elevati in termini di tossicità acuta e maggiore tossicità tardiva.<sup>33</sup>

**Adelstein, Intergroup (Adelstein et al 2003):** 295 pazienti affetti da carcinoma inoperabile dell'orofaringe, randomizzati tra RT 70 Gy vs RT 70 Gy associato a cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) × 3 cicli vs split-course RT (30 Gy +30-40 Gy) + cisplatino/5-FU × 3 cicli. La CT-RT ha riportato risultati migliori a 3 anni sia in termini di OS (23 vs 37 vs 27%) che di DFS (33 vs 51 vs 41%), nessun impatto sullo sviluppo di metastasi a distanza (DM), con aumento significativo della tossicità.<sup>34</sup>

**Brizel, (1998):** 116 pazienti con neoplasia avanzata del H&N, randomizzati tra iperfrazionamento a 1,25 Gy/ frazione, 2 frazioni al giorno, per una dose totale di 75 Gy vs RT 70 Gy a 1,25 Gy/ frazione, 2 frazioni al giorno (con 1 settimana di interruzione a 40 Gy) + CT concomitante con cisplatino/5-FU × 2 cicli. Entrambi Alpha i gruppi hanno ricevuto CT adiuvante con cisplatino/5-FU × 2 cicli. L'associazione CT-RT concomitante ha riportato un miglioramento del LC (da 44 a 70%), della DFS (dal 41 al

61%) e dell'OS (da 34 a 55%). Nessun cambiamento della percentuale dello sviluppo delle DM o della tossicità.<sup>35</sup>

**Semrau (2006):** 263 pazienti in stadio III-IV dell'orofaringe o dell'ipofaringe, randomizzati tra RT-concomitant boost (69.9 Gy/38 fxs) da sola o associata a CT concomitante con carboplatin/5-FU × 2 cicli. L'associazione CT-RT ha migliorato a 5 anni sia il LRC (da 12,6 a 22,7) che l'OS (da 15,8 a 25,6%). Il beneficio maggiore si è osservato in pazienti con carcinoma orofaringeo e con livello di emoglobina pretrattamento al di sopra 12,7 g/ dl. Non differenza nella tossicità tardiva.<sup>36</sup>

**Bensadoun-GORTEC (2006):** 163 pazienti inoperabili, trattati con RT a frazionamento non convenzionale vs stessa RT con Cisplatino/5-FU associati: l'OS è stata del 37% vs 20% e la DFS del 48% vs 25% a favore della combinazione RT/CT, con tossicità paragonabile.<sup>37</sup>

**Bourhis-GORTEC (2006):** 840 pazienti con carcinoma localmente avanzato della testa e del collo, randomizzati tra CT-RT-standard (70 Gy in 7 settimane + carboplatin/5-FU) vs CT-RT a frazionamento accelerato (70 Gy in 6 settimane + carboplatin/5-FU) vs RT da sola a frazionamento molto accelerato (64,8 Gy in 3,5 settimane). Mucosite di grado maggiore nel braccio RT molto accelerata, ma nessuna differenza tra le tre modalità nel grado di tossicità acuta, LRC o OS, con un follow-up mediano di 3,5 anni.<sup>38</sup>

**Pignon MACH-NC metanalisi (2009):** 93 studi di fase III° e 17,346 pazienti valutati.

L'OS è risultata maggiore, con un vantaggio del 4,5% a 5 anni, quando alla RT è stata aggiunta la CT, con maggiori benefici per la associazione CT-RT concomitante vs chemioterapia di induzione seguita da RT (6,5% il beneficio sull'OS). Nessuna differenza tra regimi impieganti una mono o una polichemioterapia, ma maggior vantaggio con composti a base di cis-platino. Il beneficio diminuisce con l'aumentare dell'età, senza alcun beneficio osservato se il paziente ha una età superiore ai 71.<sup>39</sup>

**Bonner (2010):** 424 pazienti con malattia locoregionale in fase avanzata, stadio III-IV, sia resecabile che non resecabile, dell'orofaringe, della laringe, o dell'ipofaringe randomizzati tra RT o RT + cetuximab, da una settimana prima della RT e settimanalmente durante la RT. L'associazione RT con Cetuximab ha riportato un aumento a 5 anni dell'OS (da 36 a 45.6%) con una mediana di sopravvivenza di 49 vs 29 mesi. Con l'eccezione di rash acneiforme e reazioni in corso di infusione da cetuximab, la tossicità è risultata simile nei due bracci.<sup>40</sup>

**Sharma (2010):** valutazione tra RT standard da sola e RT/CT-concomitante ( cisplatino settimanale). La OS a tre anni è stata del 62% per RT/CT vs 42% per sola RT, con però 40% di ospedalizzazione da tossicità per RT/CT vs 20% per RT da sola.<sup>41</sup>

**Bhide (2010):** Questo studio riporta la tossicità mucosa acuta legata all'associazione IMRT (con l'impiego di diverse dosi/frazione) e chemioterapia concomitante. Si è osservato che l'incidenza di grado 3 di disfagia è direttamente proporzionale al tempo complessivo di trattamento radiante.<sup>42</sup>

**Quon** (2012): i fattori di rischio che determinano i danni alla deglutizione indotti da RT sono ben definiti. La strategia più efficace è ottimizzare l'approccio terapeutico mirando ad una deintensificazione dei vari approcci terapeutici impiegati. Attualmente, la capacità di ridurre la dose prescritta di radioterapia, in particolare nei pazienti HPV-positivi, rimane oggetto di indagine clinica e non può essere raccomandata di routine. Una strategia adeguata potrebbe essere quella di ridurre il volume irradiato faringo/ laringeo non interessato dalla neoplasia. La chemioterapia neoadiuvante e l'uso di approcci chirurgici per via transorale possono consentire dosi di chemio-radioterapia adeguati ad evitare danni gravi alla deglutizione.<sup>43</sup>

**Sanguineti** (2012): definisce il peso della radio-chemioterapia (IMRT) sul rischio di sviluppare mucosite di grado  $\geq 3$ . La radioterapia e la chemioterapia agiscono in modo indipendente nel determinare la tossicità mucosa acuta; la RT/CT aumenta il rischio di tossicità di grado 3 della mucosa circa 4 volte rispetto alla sola radioterapia, ed è equivalente a un supplemento di circa 6,2 Gy a 21 cc di mucosa orofaringea nel corso di un trattamento di 7 settimane.<sup>44</sup>

**Sanguineti** (2012): definisce i fattori predittivi di tossicità durante IMRT da sola per neoplasie orofaringee tali da richiedere una gastrostomia percutanea endoscopica (PEG). Dei 59 pazienti esaminati, 22 hanno necessitato di PEG; 15 per più di tre mesi. Il rischio di PEG è risultato drasticamente ridotto se la mucosa orofaringea irradiata con dose tra 9.5-10 Gy/ settimana è stata inferiore a 50-60 cm<sup>3</sup>.<sup>45</sup>

*La associazione CT /RT concomitante si è rivelata la più vantaggiosa in termini di OS, DFS e LRC. Il beneficio diminuisce con l'aumentare dell'età (cut-off per una età superiore ai 71anni). Come dato negativo viene registrata un aumento della tossicità, specie mucosa.*

*L'associazione RT con Cetuximab ha riportato un aumento a 5 anni dell'OS (da 36 a 45.6%).*

*Il concetto di deintensificazione dei singoli trattamenti comincia a d imporsi di pari passo con la definizione di nuovi fattori prognostici (HPV, p16).*

## **RT Pre-operatoria vs post-operatoria**

**Kramer–RTOG 73-03** 1987; Tupchong et al 1991): 354 pazienti con neoplasia avanzata del capo-collo, randomizzati tra 50 Gy erogati pre-operatorivamente vs 50/60 Gy post-operatori. La RT post-operatoria rispetto alla RT preoperatoria, ha riportato un migliore controllo loco-regionale (48 verso 65%) e, per lesioni dell'orofaringe, una sopravvivenza globale (OS) migliorata dal 26 al 38%. La tossicità è stata comparabile nei due bracci.<sup>46</sup>

*La radioterapia post-operatoria è la modalità di scelta terapeutica*

### RT-CT postoperatoria

**O'Sullivan-EORTC 22931** (2001): 334 pazienti in stadio III°-IV° affetti da carcinoma H&N, randomizzati tra RT postoperatoria a frazionamento standard, 66 Gy/33 frazioni vs RT standard 66 Gy + cisplatino concomitante (100 mg/m<sup>2</sup>) nei giorni 1, 22, e 43 della RT. Eleggibili pazienti con carcinomi della cavità orale, orofaringe, ipofaringe e laringe, stadio pT-4N0/+, T1-2N2-3, o T1-2N0-1 con infiltrazione linfonodale extra-capsulare, margini chirurgici positivi o più di due linfonodi metastatici. L'associazione CT-RT ha migliorato sia la DFS a 3 e 5 anni (41/36 → 59/47%), sia la OS (49/40 → 65/53%), sia il LRC (69 → 82%). Nessuna differenza nello sviluppo delle DM (21-25%) o dei secondi tumori primari (12%). La CT-RT ha causato un aumento del grado di tossicità severa da 21 a 41%.<sup>47</sup>

**Cooper-RTOG 95-01** (2004): 459 pazienti operati con ≥ 2 linfonodi positivi, infiltrazione della capsula linfonodale o margini chirurgici positivi, randomizzati secondo lo stesso protocollo EORTC. L'associazione RT-CT ha confermato di migliorare sia la DFS (43 → 54%), sia il LRC (72 → 82%) e vi è stata una tendenza a migliorare la OS (57 → 63%). Nessuna differenza nella percentuale di recidiva a distanza (20-23%). L'associazione RT-CT si accompagna ad un aumento della tossicità di grado 3/4 (34 → 77%).<sup>48</sup>

**Bernier** (2004): L'associazione CT-RT vs RT da sola, ha migliorato l'OS, la DFS, e il LRC nei pazienti con margini chirurgici positivi, linfonodi con infiltrazione extra capsulare, stadio III°-IV° (p = 0,06), con invasione perineurale e/o endo-linfatica e/o interessamento dei linfonodi dei livelli IV-V. I pazienti che presentavano metastasi a 2 linfonodi senza interessamento extra capsulare non hanno beneficiato della RT/CT.<sup>49</sup>

**Racadot** (2008): non è stata riportata differenza significativa nell'OS e nel LRC tra RT da sola vs RT associata a Carboplatino concomitante, bisettimanale, in 144 pazienti operati con linfonodi positivi.<sup>50</sup>

**Cooper-RTOG 95-01** (2012): A un follow-up mediano di 9,4 anni, non si sono evidenziate differenze significative rispetto ai dati dello studio del 2004. L'analisi del sottogruppo di pazienti che presentavano margini di resezione chirurgica infiltrati e/o diffusione linfonodale extracapsulare, hanno mostrato un miglioramento del LRC e della DFS con la somministrazione di chemioterapia concomitante. Il sottogruppo di pazienti arruolati solo perché avevano localizzazione di malattia in 2 o più linfonodi del collo, non ha beneficiato dell'aggiunta della CT alla RT.

*L'associazione RT/CT post-operatoria è in grado di migliorare, in definite categorie a rischio, i risultati finali. Il farmaco più utile da associare alla RT è risultato essere il cis-platino.*

### Prescrizione di dose RT

**T1-2N0:** RT definitiva, 70 Gy a 2 Gy/ fraz. o IMRT( possibile dose/frazione sul volume macroscopico di malattia > a 2 Gy).

**T1N1 e T2N0-1:** trattamento radiante definitivo con RT iperfrazionata (81.6 Gy in 7 setti-mane a 1,2 Gy 2 frazioni al giorno) o RT concomitant-boost (72 Gy in 6 settimane, 1,8 Gy/ fraz. su campo di grandi dimensioni e 1.5 Gy su campo ridotto, seconda frazione giornaliera, negli ultimi 12 giorni di trattamento) o IMRT-SIB.

**III°-IV° stadio:** CT-RT concomitante. Dose totale: 70 Gy a frazionamento standard o tecnica IMRT, con associato cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup>, ogni 3 settimane, per 3 cicli. Il frazionamento RT non convenzionale e la CT-concomitante a più farmaci, è un trattamento senza evidenza, non consigliato come trattamento di riferimento.

**RT sul collo:** stazioni linfonodali clinicamente negative: 50-56 Gy a 1,8-2 Gy / fraz.

**Post-op RT:** 60-66 Gy a 2 Gy /fraz. sul letto chirurgico e sedi linfonodali ad alto rischio.

Indicata RT-CT se margini chirurgici positivi o interessamento extracapsulare; inoltre da considerare caratteristiche ad alto rischio, tra cui pT4, pN3, invasione perineurale e intra-linfatica. Raccomandato il cisplatino in monoterapia 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 3 cicli.

## TOSSICITÀ

### Acuta

Mucosite, di grado severo 3-4 in 2/3 dei pazienti, con disfagia faringodinia e difficoltà ad una adeguata alimentazione, con una diminuita necessità di posizionamento PEG in relazione alla tecnica radiante impiegata (IMRT) e al volume mucosa/orale irradiato<sup>33</sup>, xerostomia, dermatite con desquamazione umida.

### Cronica

Fibrosi dei tessuti molli, iperpigmentazione e teleangectasie cutanee, disfunzione con difficoltà alla deglutizione, disfonia, alterazione del gusto, xerostomia, complicanze dentarie, peggioramento e/o comparsa di aterosclerosi precoce, disturbi trombo-embolici.

Le terapie odontoiatriche preventive con estrazioni dentarie sono possibilmente da eseguire prima della RT. È consigliato trattamento con sali di fluoro (fluoride) ad alta concentrazione per prevenzione della carie dentaria post-RT, e impiego di antisettici orali.

Problemi nutrizionali gravi si verificano nel 10% dei pazienti, per cui è necessaria una attenzione all'apporto calorico (consigliate 2000 cal/die). L'applicazione preventiva di una PEG non ha il supporto di dati univoci di utilità.

La sviluppo di una fistola faringo-cutanea è più da attribuire a tossicità chirurgica che radiante, e una chirurgia con lembi di ricostruzione riduce le complicanze da RT. La rottura carotidea è una evenienza rara, e si

verifica in meno del 1% dei casi mentre è più frequente la necrosi mandibolare. Per ridurre la xerostomia acuta e tardiva, più efficace dell'impiego di farmaci specifici (AMIFOSTINA), si è rivelato l'uso di tecniche radianti complesse (IMRT).

## FOLLOW UP

Consigliati controlli clinici ogni 2 mesi durante il primo anno, ogni 3 mesi nel secondo-terzo anno, ogni 6 mesi nel quarto-quinto anno, poi annualmente.

Il controllo TAC-RM è indicato dopo almeno 2 mesi e il controllo PET/CT dopo almeno 3 mesi dalla fine della RT; successivamente ogni qualvolta vi sia il dubbio o indicazione clinica, almeno fino ai tre anni post-RT.

In caso di controllo bioptico dubbio ma negativo, è necessario programmare follow-up mensile.

### **keypoints**

1. *L'obiettivo di preservazione dell'organo e della sua funzione è diventato centrale nei tumori localmente avanzati del capo collo e dell'orofaringe in particolare.*
  2. *Il confronto tra chemioterapia di induzione seguita da radioterapia +/- chemioterapia e chemio-radioterapia concomitante primaria è stato recentemente oggetto di studi clinici randomizzati.*
  3. *Nuove combinazioni di regimi di chemioterapia e tecniche radianti più mirate sono attentamente indagate nei tumori del capo collo.*
  4. *I marcatori molecolari predittivi dell'efficacia del trattamento sono in corso di valutazione in molti studi clinici.*
  5. *La buona prognosi dei tumori HPV-associati ha aumentato gli sforzi per deintensificare il trattamento e ridurre la tossicità legata alla terapia.*
  6. *L'impatto di terapie specifiche è in crescita a causa della crescente incidenza di giovani pazienti con carcinomi HPV-positivi.*
- 
-

**BIBLIOGRAFIA**

1. C M Nutting, J P Morden, K J Harrington et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial (PARSPORT). *Lancet Oncol* 2011; 12: 127–36.
  2. A Eisbruch, J Harris, AS Garden et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Apr;76(5):1333-8.
  3. J Setton, N Caria, J Romanyshyn et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):291-8.
  4. S Clavel, DH Nguyen, B Fortin et al. Simultaneous integrated boost using intensity-modulated radiotherapy compared with conventional radiotherapy in patients treated with concurrent carboplatin and 5-fluorouracil for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):582-9.
  5. WM Mendenhall, RJ Amdur, CG Morris et al. Intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2010 Nov;120(11):2218-22.
  6. DJ Sher, V Thotakura, TA Balboni et al. Treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma with IMRT: patterns of failure after concurrent chemoradiotherapy and sequential therapy. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23(9):2391-8.
  7. I Toledano, P Graff, A Serre et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):57-62.
  8. M Teoh, S Beveridge, K Wood et al. Volumetric-modulated arc therapy (RapidArc) vs. conventional fixed-field intensity-modulated radiotherapy for (18)F-FDG-PET-guided dose escalation in oropharyngeal cancer: A planning study. *Med Dosim*. 2012 Jul 27.
  9. B Cartmill, P Cornwell, E Ward et al. Emerging understanding of dosimetric factors impacting on dysphagia and nutrition following radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2012 Jun 23.
  10. M Johnston, S Clifford, R Bromley et al. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: a planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Oct;23(8):503-11.
  11. BH Lok, J Setton, N Caria et al. Intensity-modulated radiation therapy in oropharyngeal carcinoma: effect of tumor volume on clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1851-7.
  12. V Bar Ad, H Lin, WT Hwang et al. Larynx-sparing techniques using intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Med Dosim*. 2012 Aug 20.
  13. JH Yong, J Beca, B O'Sullivan et al. Cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in oropharyngeal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Sep;24(7):532-8.
  14. S Tribius, C Bergelt et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev*. 2011 Nov;37(7):511-9.
  15. TA Van de Water, HP Bijl, C Schilstra et al. The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature. *Oncologist*. 2011;16(3):366-77
- 
-

16. TA Van de Water, AJ Lomax, HP Bijl et al. Using a reduced spot size for intensity-modulated proton therapy potentially improves salivary gland-sparing in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2): 313-9.
  17. JC Horiot, R Le Fur, T N'Guyen, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-241.
  18. KK Fu, TF Pajak, A Trotti, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16.
  19. J Bourhis, J Overgaard, H Audry, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368(9538):843-854.
  20. AM Glenny, S Furness, HV Worthington et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8.
  21. B Baujat, J Bourhis, P Blanchard et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8.
  22. JB Vermorken, E Remenar, C van Herpen et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *CN Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1695-704.
  23. MR Posner, DM Hershock, CR Blajman et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. TAX 324 Study Group. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1705-15.
  24. MR Posner, JH Lorch, O Goloubeva et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol*. 2011 May;22(5):1071-7.
  25. DJ Sher, MR Posner, RB Tishler et al. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):e813-8.
  26. JH Lorch, O Goloubeva, RI Haddad et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):153-9.
  27. V Finnegan, JT Parsons, BD Greene et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent hyperfractionated radiation therapy and sensitizing chemotherapy for locally advanced (T3-T4) oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2009 Feb;31 (2):167-74.
  28. S Furness, AM Glenny, HV Worthington et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13.
  29. C Fakhry, WH Westra, S Li et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Feb 20;100(4):261-9.
  30. R Semrau, H Duerbaum, S Temming et al. Prognostic impact of human papilloma virus status, survivin, and epidermal growth-factor receptor expression on survival in patients treated with radiochemotherapy for very advanced nonresectable oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2012 Oct 5. doi: 10.1002/hed.23126. [Epub ahead of print]
- 
-

31. JH Maxwell, B Kumar, FY Feng et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res.* 2010 Feb 15;16(4):1226-35.
  32. JW Rainsbury, W Ahmed, HK Williams et al. Prognostic biomarkers of survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2012 Sep 20.
  33. F Denis, P Garaud, E Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76.
  34. DJ Adelstein, Y Li, GL Adams, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98.
  35. DM Brizel, ME Albers, SR Fisher et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-1804.
  36. R Semrau, RP Mueller, H Stuetzer et al. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1308-1316.
  37. RJ Bensadoun, K Benezery, O Dassonville et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:983-994.
  38. J Bourhis, C Sire, M Lapeyre et al. Accelerated versus conventional radiotherapy with concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinomas: Results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1 Suppl. S): S31-S32
  39. JP Pignon, A le Maitre, E Maillard, J Bourhis. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14.
  40. JA Bonner, PM Harari, J Giral et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21-8.
  41. A Sharma, BK Mohanti, A Thakar et al. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2010 Nov;21(11):2272-7
  42. SA Bhide, S Gulliford, J Fowler et al. Characteristics of response of oral and pharyngeal mucosa in patients receiving chemo-IMRT for head and neck cancer using hypofractionated accelerated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010 Oct;97(1):86-91.
  43. H Quon, JD Richmon. Treatment deintensification strategies for HPV-associated head and neck carcinomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012 Aug;45(4):845-61.
  44. G Sanguineti, MP Sormani, S Marur et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):235-42.
  45. G Sanguineti, GB Gunn, BC Parker et al. Weekly dose-volume parameters of mucosa and constrictor muscles predict the use of percutaneous endoscopic gastrostomy
- 
-

- during exclusive intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jan 1;79(1):52-9.
46. S Kramer, RD Gelber, JB Snow et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987;10:19-30.
  47. B O'Sullivan, P Warde, B Grice et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2001;51(2):332-343.
  48. JS Cooper, TF Pajak, AA Forastiere et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.
  49. J Bernier, C Domenge, M Ozsahin et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
  50. S Racadot, M Mercier, S Dussart et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol*. 2008 May;87(2):164-72.
  51. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al. Long-term Follow-up of the RTOG 9501/Intergroup Phase III Trial: Postoperative Concurrent Radiation Therapy and Chemotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 30.
- 
-



## LA CHIRURGIA OPEN: DETTAGLI DI INDICAZIONI E TECNICHE CHIRURGICHE

L. BARZAN, M. PIN, G. GRANDO, M.G. SAVIGNANO,  
F. MARGIOTTA, C. SORTINO, A. ESPOSITO.

Non esistono trial che paragonino approcci chirurgici differenti per il trattamento del tumore primitivo<sup>1</sup>. La chirurgia open può essere sostituita in parte da approcci endoscopici<sup>2</sup> grazie a sviluppi tecnologici (laser, robot), pianificazione chirurgica con rivisitazione dell'anatomia "da dentro a fuori", applicazione di tecnologie che consentono visione (apribocca-divaricatori, microscopio operatorio, ottiche rette ed angolate per visione 3D) e dissezione/emostasi (bipolare, laser, harmonic) migliorati.

### CHIRURGIA INIZIALE

Vantaggi: possibilità di staging obiettivo istopatologico con conseguente valutazione prognostica e programmazione trattamento radiante ulteriore individualizzato con o senza chemioterapia. Possibile contributo a deintensificazione terapeutica.

Svantaggi: morbidità della procedura, prevedibile deficit funzionale postoperatorio (da confrontare con il danno funzionale da chemio-RT), tossicità di un duplice trattamento se l'esame istologico dello specimen chirurgico dà indicazione a terapia adiuvante<sup>2</sup>. Studio GETTEC orofaringe iniziale chirurgia esclusiva 100% DFS<sup>3</sup>. Risultati buoni in casistiche selezionate: Moncrieff<sup>4</sup> orofaringe con T iniziale ed N vario con chirurgia (+ RT nel 62%) DFS a 5 anni 83%, Walvekar<sup>5</sup> T iniziali orofaringe con chirurgia (+ RT nel 28%) DFS a 3 anni 85%.

Chirurgia iniziale N: comune nell'orofaringe la presentazione con T molto piccolo ed N bulky. Mancano studi prospettici se sia preferibile l'upfront neck dissection seguito da RT o chemio-RT<sup>6</sup> o il trattamento chemio-RT con eventuale chirurgia su residuo di N se necessaria. La seconda opzione avrebbe il vantaggio (razionale teorico, da dimostrare) nei confronti di malattia biologicamente "attiva", evitando la dissezione iniziale, di bloccare le possibili vie di diffusione a distanza oltre a testare se N è completamente responsivo alla chemio-RT. Se il carcinoma è HPV+, a buona prognosi e responsivo a chemio-RT, può essere ulteriore motivo per preferire il trattamento non chirurgico.

---

## CHIRURGIA DI SALVATAGGIO

In circa la metà dei pz che recidivano la malattia risulta più avanzata rispetto all'osservazione iniziale, con pattern di crescita frequentemente infiltrativo piuttosto che espansivo<sup>7</sup>. È efficace mediamente nel 20-30% dei casi<sup>7,8</sup>, anche se alcune casistiche selezionate riportano percentuali di DFS superiori<sup>10-13</sup>. Mancano dati sufficienti per valutare se l'efficacia sia uguale dopo RT sola o dopo chemio-RT. Lo stadio alla recidiva, l'intervallo libero da malattia, l'età più giovane ed i margini di resezione sono giudicati fattori prognostici significativi<sup>12-14</sup>. I protocolli in corso di chemioterapia di induzione seguita da chemioterapia concomitante a RT e l'associazione della RT con la target therapy saranno probabilmente in grado di modificare alcuni aspetti della chirurgia di salvataggio. Dopo CT-RT complicanze importanti si verificano in un quarto/metà dei pazienti, sono più frequenti che dopo chirurgia di prima istanza o dopo chirurgia di recupero della RT senza chemioterapia<sup>7</sup>. Fattori prognostici per il verificarsi di complicanze sono età avanzata e comorbidità, correggibili anemia, ipotiroidismo e diabete<sup>15</sup>. Il problema della qualità scadente dei tessuti, all'origine delle complicanze locoregionali è migliorato dall'impiego di lembi ben vascolarizzati, anche se la complessità di queste procedure è in grado di far aumentare le complicanze sistemiche. Le ricostruzioni con lembi microvascolari hanno dimostrato affidabilità ed un impatto positivo in pazienti ben selezionati<sup>16</sup>.

## OPERABILITÀ, RESECABILITÀ

“Non operabile”: giudizio che viene dato, tenuto conto del tipo di intervento chirurgico in questione, per le condizioni generali del paziente.

“Tecnicamente non resecabile”: per invasione diretta di strutture critiche quali il rachide cervicale, il basicranio, la carotide interna o comune (eventualmente dopo test di occlusione endoluminale della carotide e valutazione scintigrafica della perfusione cerebrale).

“Funzionalmente inoperabile”: se è prevedibile alterazione funzionale severa (in particolare per quanto riguarda la deglutizione) come esito di resezione estesa, anche se impiegata la miglior ricostruzione<sup>17</sup>. La definizione è quanto mai vaga e può variare considerevolmente da paziente a paziente (in relazione ad età, comorbidità, PS e capacità di collaborare attivamente ad un programma di riabilitazione post-chirurgico), da chirurgo a chirurgo ed in relazione alla chirurgia primaria o di salvataggio. Non ci sono studi prospettici in letteratura su questo argomento, ma solo “opinioni dell'esperto” (livello 5 di evidenza). Ad esempio nella chirurgia della base lingua, viene raccomandato che almeno un peduncolo neurovascolare linguale debba essere conservato, ma anche la glossectomia totale può essere proposta in ben

---

determinato contesto. La resezione di tutto il palato molle crea un deficit funzionale severo, ma è possibile una ricostruzione immediata con risultati accettabili. La resezione di tutta la parete posteriore faringea estesa in profondità al muscolo costrittore superiore, anche se ricostruita con un lembo, comporta un rischio elevato di inalazione. Va condotto un bilancio fra il deficit funzionale postchirurgico prevedibile e le sequele funzionali da CT-RT (in particolare la disfagia tardiva da fibrosi) e vanno confrontate l'efficacia della chirurgia di salvataggio (se necessaria) e le sue possibili complicanze con efficacia e complicanze della chirurgia primaria. È mandatoria la discussione multidisciplinare nell'ambito di un comitato di patologia<sup>18</sup> e l'individualizzazione del trattamento.

## MARGINI

Lo stato "positivo/negativo" costituisce fattore prognostico istopatologico per la recidiva locale nella sede di T<sup>19,20</sup>, anche se per lo stesso endpoint devono essere tenuti in considerazione la classe di T e l'invasione perineurale<sup>21</sup>. Possono essere definiti margini visibili, palpatori, istologici, immunoistochimici, molecolari, ma sono comunque "liberi" quando i tessuti che rimangono al paziente non contengono cellule vitali derivate dal volume tumorale che possano generare tumore residuo. Può essere adottato un criterio millimetrico per la valutazione dei margini adeguati ( $\geq 5$  mm), oppure un criterio di barriera (ove si ritenga che una determinata struttura—come fascia, osso—svolga per un certo tempo azione di contenimento della crescita neoplastica e consenta resezione con margine più vicino) oppure un criterio ibrido (ad esempio in un carcinoma tonsillare esteso, potrebbe essere adottato un criterio di barriera dove arriva in prossimità del periostio mandibolare ed un criterio millimetrico dove arriva al palato molle)<sup>19</sup>. Sicuramente l'orofaringe, per le sue peculiarità anatomiche, dà al concetto di margini connotazioni particolari e vanno conosciute anche possibili "vie di fuga" dei carcinomi avanzati (ad esempio lo spazio parafaringeo per un tumore tonsillare che abbia superato il muscolo costrittore faringeo o i muscoli genioioidei per un tumore della base lingua con infiltrazione della muscolatura estrinseca) in cui il margine di 5 mm va verosimilmente incrementato. In una recente revisione sistematica<sup>22</sup> per l'orofaringe sembrano confermati come adeguati margini  $> 5$  mm e close se  $\leq 5$  mm, anche se il trattamento adiuvante postoperatorio viene da alcuni<sup>23</sup> indicato in presenza di margini  $< 2$  mm. Mancano in letteratura indicazioni su quale possa essere la valutazione dei margini nel contesto di una diffusa alterazione della mucosa (field cancerization) e su quale comportamento tenere con una evidenza all'esame intraoperatorio di displasia lieve ad un margine. Manca inoltre un con-

---

senso basato su studi adeguati sulla valutazione dei margini come liberi e close (e quindi sull'indicazione a trattamento adiuvante) in relazione al fatto che lo specimen sia stato ottenuto con chirurgia tradizionale o con una qualche forma di magnificazione (microscopio operatorio della Transoral Laser Microlaryngoscopy, ottiche della Trans Oral Robotic Surgery) che ne incrementi l'accuratezza. È comunque raccomandabile che una corretta mappatura dei margini (fissaggio specimen su supporto, applicazione markers, colorazioni) inizi in sala operatoria a cura del chirurgo e preveda un protocollo concordato con il patologo<sup>24</sup>.

## **IL MONOBLOCCO**

Dogma storico della chirurgia oncologica ORL, attualmente da considerare necessario in alcuni contesti (imaging con evidenza di continuità fra T ed N, T con margine profondo infiltrante e meglio controllabile con approccio transcervicale), ma inutile forzatura con sacrificio evitabile di piani muscolari funzionalmente utili in molte situazioni di T iniziali che pur richiedono trattamento chirurgico di N. Se il trattamento elettivo delle aree linfatiche è sostanzialmente da tutti condiviso, in considerazione della frequenza elevata di N occulto anche nei T iniziali, non ci sono in letteratura studi che valutino se la resezione di T ed N debba essere condotta in continuità o separatamente. Il trend recente ad un impiego maggiore della chirurgia transorale implica la scelta dell'opzione discontinua, anche se di fatto può accadere che una resezione laterale condotta oltre il costrittore faringeo sia in comunicazione con la loggia dello svuotamento laterocervicale.

## **SPAZIO PARAFARINGEO**

In considerazione che la prima stazione di drenaggio linfatico per i tumori della loggia tonsillare e palato molle possono essere i linfonodi parafaringei, un attento esame dell'imaging pretrattamento di queste aree (sp. parafaringeo laterale e posteriore) è mandatorio. Se la dissezione parafaringea è naturalmente prevista in caso di evidenza all'imaging preoperatorio di adenopatia in tale sede, non vi sono tuttavia studi da cui emerga l'indicazione ad estendere uno svuotamento laterocervicale elettivo anche allo spazio parafaringeo, se non come tattica chirurgica per controllare l'eventuale estensione laterale di T verso l'asse vascolare. La presenza di N occulto retrofaringeo è stata recentemente valutata<sup>25</sup> come trascurabile nelle classi iniziali di T o di N; negli stadi avanzati trattati chirurgicamente che richiedono comunque terapia adiuvante, il campo della radioterapia comprenderà anche quest'area.

---

---

## VIE DI APPROCCIO

### **Transorale (no laser, no robot)**

In casi selezionati è possibile un approccio esclusivamente transorale, con impiego di strumentazione di tipo laparoscopico<sup>26</sup> o tradizionale. La conoscenza dell'anatomia vista dall'interno verso l'esterno e la meticolosa programmazione dei piani di dissezione sono alla base di questa tecnica<sup>27</sup>, completata con svuotamento laterocervicale e, se indicato, con RT adiuvante. I risultati globali vanno dal 57.7% di sopravvivenza a 5 anni<sup>28</sup> al 93.9% di DFS a 5 anni<sup>29</sup>. È segnalata la possibilità di trattare endoscopicamente con resezione mucosa o con dissezione sottomucosa selezionati casi di carcinomi molto superficiali<sup>30</sup>. Viene anche richiamata l'attenzione<sup>31</sup> su come l'approccio transorale possa non essere sufficiente ad assicurare un margine profondo adeguato nel carcinoma tonsillare oltre il T2N1.

### **Split labiomentoniero**

Anche se recentemente è stata ribadita la validità funzionale di tale approccio<sup>32</sup>, probabilmente andrebbe riservato a casi particolari di rima orale ristretta e necessità di arrivare molto posteriormente per ampie resezioni-ricostruzioni. Il risparmio abituale dell'incisione labiomentoniera è generalmente giudicato vantaggioso esteticamente e per risparmio di tempo e non ostacolante qualsiasi tipo di approccio all'orofaringe<sup>33,34</sup>.

### **Transmandibolare conservativa**

Valgono le stesse considerazioni dello split labiomentoniero, ma sono segnalate complicanze nel 47% dei casi<sup>35</sup> nella sede della osteotomia/osteosintesi mandibolare, anche tardive, in particolare dopo radioterapia.

### **Transmandibolare demolitiva**

Un tempo via di approccio abituale per i carcinomi orofaringei laterali, ora limitata ai tumori con invasione ossea massiva, diretta estensione nella mandibola o estesi a circondare la corticale mandibolare. Per tumori che solo raggiungono la mandibola o che sono aderenti al periostio, la resezione mandibolare marginale o la corticotomia interna sono adeguate<sup>36</sup>. In caso di resezione segmentale mandibolare obbligata, la ricostruzione immediata con lembo rivascolarizzato che contenga osseo rappresenta la migliore opzione.

### **Resezione parziale mandibolare**

La chirurgia conservatrice della continuità dell'arco mandibolare può essere di due tipi: resezione marginale (rim mandibulectomy) o sagittale (corticotomia interna o linguale). Anche in caso di focale interessamento osseo, è in grado di controllare efficacemente la malattia<sup>37-39</sup>.

---

### **Laterale submandibolare**

È in realtà una via combinata esterna e transorale che offre lo specifico vantaggio di mantenere la continuità dell'arco mandibolare. È preferibilmente indicata per tumori della parete laterale dell'orofaringe, anche se estesi al palato molle o alla base lingua; può essere combinata con la via mediana sovraioidea, può essere estesa caudalmente fino al seno piriforme. Dopo lo svuotamento laterocervicale il nervo ipoglosso viene adeguatamente disseccato in modo da poter essere conservato. Vengono sezionati il ventre posteriore del digastrico e lo stiloioideo, il miloioideo. La carotide esterna è facoltativamente conservata o sezionata sopra la tiroidea superiore. Viene disseccata la carotide interna nello spazio parafaringeo e viene rimosso per via esterna e transorale tutto quanto è indicato rimuovere fra carotide interna e parete laterale della faringe. La dissezione, sollevando l'angolo della mandibola e, se necessario sezionando anche i muscoli pterigoidei, può essere condotta cranialmente fino alla rinofaringe<sup>40-42</sup>. È descritta la possibilità di sezionare l'estremità postero-inferiore dell'angolo mandibolare per guadagnare un paio di centimetri se indispensabili<sup>43</sup>. Con questo approccio sono ottenibili buoni risultati oncologici (76% sopravvivenza per la specifica malattia a 3 anni) e funzionali<sup>40</sup>. La via di accesso laterale consente di eseguire interventi in monoblocco anche per i tumori della parete posteriore dell'orofaringe, in alternativa alla resezione transorale e svuotamento discontinuo; richiede obbligatoriamente un tempo ricostruttivo ed ha un limite funzionale nell'ampiezza della resezione richiesta. Se deve essere asportata tutta la parete posteriore della mesofaringe con tutto il costrittore e, a maggior ragione se la resezione deve essere allargata ad una parete laterale, l'alterazione del meccanismo della deglutizione che ne consegue può rendere molto problematico il recupero dell'alimentazione.

### **Mediana sovra/trans-ioidea**

È prevalentemente indicata per tumori della base lingua e solco amigdaloglosso. Dopo lo svuotamento laterocervicale il nervo ipoglosso e l'arteria linguale (mono o bilateralmente in relazione alla localizzazione del tumore) vengono isolati e delicatamente sollevati. I muscoli sovraioidei (o sottoioidei se si ritiene di asportare anche lo ioide) vengono sezionati alla loro inserzione sullo ioide e si sezionano su un piano assiale i tessuti sottostanti fino ad entrare in faringe al livello programmato con l'endoscopia preoperatoria (usualmente le vallecole glossoepiglottiche). È possibile quindi procedere dal basso verso l'alto con la resezione sotto controllo visivo. I risultati funzionali sono migliori rispetto alla via transmandibolare<sup>44,45</sup>.

### **Glossectomia totale +/- laringectomia**

La preservazione della laringe presuppone età biologica e disponibilità del paziente a collaborare al programma di riabilitazione alla deglutizione. È

---

da considerare nelle forme in cui non sia possibile conservare un peduncolo neurovascolare linguale, eventualmente anche come salvataggio in caso di mancato successo della chemio-radioterapia. La via di approccio può essere quella precedentemente descritta o quella del “lingual release” con incisioni esterna submandibolare dei muscoli genioioidei e miloioidei ed endorale ad U sul pavimento orale anteriore e laterale (o sulla gengiva inferiore) fino ai pilastri palatini anteriori. La lingua mobile viene dislocata caudalmente nel collo e si procede alla sezione bilaterale dei muscoli digastrico – stiloioideo e poi del solco amigdaloglosso e vallecole. La ricostruzione viene eseguita preferibilmente con un lembo “bulky” per facilitare l’avvicinamento con il palato e favorire la deglutizione: è consigliabile un lembo il cui volume sia costituito da tessuto adiposo (che si riassorbe poco) piuttosto che da muscolo (che si atrofizza). La sopravvivenza globale a 3 anni può essere del 32%<sup>8</sup>. La dipendenza oltre i 12 mesi dalla sonda per la nutrizione si verifica mediamente nel 24% dei casi<sup>46</sup>.

## LA RICOSTRUZIONE

In relazione alla parte anatomica da ricostruire (palato molle, parete laterale orofaringea, base lingua) vanno programmate le caratteristiche dei lembi che possono essere impiegati, tenendo prima di tutto presenti le finalità funzionali della ricostruzione. Gran parte dei lembi peduncolati e liberi sono applicabili nelle ricostruzioni in questo distretto anatomico<sup>45</sup> e la scelta è correlata alla sede ed entità del difetto, alle caratteristiche dei tessuti ed eventuali pregressi trattamenti, alle condizioni generali del soggetto ed alla preferenza del chirurgo.

È possibile programmare, soprattutto in caso di ricostruzioni multiplanari, la geometria dei tessuti da prelevare con l’aiuto di templates<sup>48,49</sup>. In caso di ricostruzione ossea<sup>50</sup>, oltre alla possibilità della stereolitografia per il premodellamento della placca ricostruttiva, esistono software per la programmazione e specifici devices per prelievo ed osteotomie di modellamento, che facilitano molto tutta la procedura. In caso di ricostruzione ossea e mucosa andrebbe preferito un lembo con la componente cutanea indipendente dall’osso, sottile e plicabile (fibula, scapola, radiale). La ricostruzione della base linguale dovrebbe sempre consentire una buona mobilità della lingua residua evitando di inserire tessuto ingombrante ed insensibile in una zona critica per il transito degli alimenti (rischio inalazione).

I lembi peduncolati costituiscono sempre una valida opzione, non necessitano di un tempo microchirurgico (non necessari training microchirurgico nè secondo team, morbilità sito donatore di solito ridotta) e possono essere usualmente impiegati anche in pazienti con scadenti condizioni generali: oltre ai sempre validi grande pettorale e gran dorsale per ampi difetti, si segnalano il temporale ed il submentale. Sono stati ben definiti

---

i buccinatori<sup>51,52</sup> ed il sopraclaveare<sup>53-55</sup>; per l'infraioideo<sup>56</sup>, che manifesta talora difficoltà di scarico venoso, è stata proposta una variante tecnica<sup>57</sup> che potrebbe aiutare a superare questo problema. La combinazione recentemente descritta di lembi peduncolati laterofaringei e lembo ad isola palatino per la ricostruzione completa del palato molle è una metodica relativamente semplice, sicura ed affidabile<sup>58</sup>.

**keypoints**

*La chirurgia di recupero ha complicanze importanti in 1/4, 1/3 dei pazienti.*

*La personalizzazione del trattamento e la valutazione nell'ambito di un Comitato di Patologia sono irrinunciabili.*

*I margini chirurgici vanno correttamente mappati e la resezione con margini liberi va sempre perseguita.*

*Le vie di approccio transmandibolari possono in molti casi essere sostituite dalla laterale submandibolare o dalla sovraioidea, anche per resezioni estese fino alla rinofaringe.*

*La chirurgia ricostruttiva con vari tipi di lembi rimane un momento fondamentale degli approcci open.*

---

---

**BIBLIOGRAFIA**

1. Bessel A, Glenny AM, Furness S, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment (review). *Cochrane Database System Rev* 2011,9:6205.
  2. Haigentz M, Silver CE, Corry J, et al. Current trends in initial management of oropharyngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009,266:1845-55.
  3. Cosmidis A, Rame JP, Dassonville O, et al. T1-T2 N0 oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004,261:276-81.
  4. Moncrieff M, Sandilla J, Clark J, et al. Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinomas of the oropharynx. *Laryngoscope* 2009,119:307-11.
  5. Walvekar RR, Li RJ, Gooding WE et al. Role of surgery in limited cancers of the oropharynx. *Laryngoscope* 2008,118:2129-34.
  6. Reddy AN, Eisele DW, Forastiere AA, Lee DJ, Westra WD, Califano JA. Neck dissection followed by radiotherapy or chemoradiotherapy for small primary oropharynx carcinoma with cervical metastasis. *Laryngoscope* 2005,115:1196-200.
  7. Lee SC, Shores CG, Weissler MC. Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008,16:135-40.
  8. Barry B, Baujat B, Albert S, et al. Total glossectomy without laryngectomy as first-line or salvage therapy. *Laryngoscope* 2003,113:373-6.
  9. Pecorari G, Garzaro M, Nadalin J, Giordano C. Role of salvage surgery in the recurrence of mouth and oropharynx tumors. *Tumori Suppl* 2005,4:S193-4.
  10. Nijdam W, Levendag P, Noever I, Groot CU, Agthoven MV. Cancer in the oropharynx: cost calculation of different treatment modalities for controlled primaries, relapses and grade III/IV complications. *Radiother Oncol* 2005,77:65-72.
  11. 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.
  12. Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2009,115:5723-33.
  13. Nichols AC, Kneuert PJ, Deschler DG, et al. Surgical salvage of the oropharynx after failure of organ-sparing therapy. *Head Neck* 2011,33:516-24.
  14. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006,28:107-13.
  15. Dias FL. Salvage surgery in the chemo-radiation era. 100° Congresso Nazionale SIO, Roma 28-31 maggio 2013.
  16. Ho AS, Kraus DH, Ganly I, Lee NY, Shah JP, Monis LGT. Decision making in the management of recurrent head and neck cancer. *Head Neck* online 2013.
  17. Kreeft A, Tan IB, van der Brekel MWM, Hilgers FJ, Balm AJM. The surgical dilemma of 'functional inoperability' in oral and oropharyngeal cancer: current consensus on operability with regard to functional results. *Clin Otolaryngol* 2009,34:140-6.
  18. Wheless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010,143:650-4.
- 
-

19. Upile T, Fisher C, Jerjes W, et al. The uncertainty of the surgical margin in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2007,43:321-6.
  20. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck* DOI 10/2021./hed.23110.
  21. McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I, et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003,41:224-31.
  22. Alicandri-Ciuffelli M, Bonali M, Piccinini A, et al. Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012, DOI 10.1007.
  23. Wong LS, McMahon J, Devine J, et al. Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012,50:102-8.
  24. Hinni ML, Zarka MA, Hoxworth JM. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope* online 2013.
  25. Moore EJ, Ebrahimi A, Price DL, Olsen KD. Retropharyngeal lymph node dissection in oropharyngeal cancer treated with transoral robotic surgery. *Laryngoscope*, online 3/2013
  26. Yamashita T, Tomifuji M, Araki K, Kurioka T, Shiotani A. Endoscopic transoral oropharyngectomy using laparoscopic instruments. *Head Neck* 2011,33:1315-21.
  27. Holsinger FC, McWhorter AJ, Mènard M, Garcia D, Laccourreye O. Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region, I: technique, complications and functional results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005,131:583-91.
  28. Laccourreye O, Malinvaud D, Alzahrani H, et al. Conventional transoral surgery for stage I-II squamous cell carcinoma of the tonsillar region. *Head Neck* 2013,35:653-9.
  29. Moore EJ, Henstrom DK, Olsen K, Kaspenbauer JL, McGree ME. Transoral resection of tonsillar squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2009,119:508-15.
  30. Okada K, Tsuchida T, Ishiyama A, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of superficial pharyngeal carcinoma. *Endoscopy* 2012; 44:556-64.
  31. Park JO, Lee YS, JooYH, Nam IC, Cho KJ, Kim MS. Can the transoral approach secure a cancer-free deep margin in tonsil cancer? *Oral Oncol* 2012,48:658-61.
  32. Dziegielewski OP, O'Connel DA, Rieger J, Harris JR, Seikaly H. The lip-splitting mandibulotomy: aesthetic and functional outcomes. *Oral Oncol* 2010,46:612-7.
  33. Baek CH, Lee SW, Jeong HS. New modification of the mandibulotomy approach without lip splitting. *Head Neck* 2006,28:580-6.
  34. Cantù G, Bimbi G, Colombo S, et al. Lip-splitting in transmandibular resections: is it really necessary? *Oral Oncol* 2006,42:619-24.
  35. Dai TS, Hao SP, Chang KP, Pan WL, Yeh HC, Tsang NM. Complications of mandibulotomy: midline versus paramidline. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003,128:137-41.
  36. Genden EM, Rinaldo A, Jacobson A. Management of mandibular invasion: when is a marginal mandibulectomy appropriate? *Oral Oncol* 2005,41:776-82.
  37. Muñoz Guerra MF, Rodríguez Campo FJ, Naval Gias L, Sastre Pérez J. Rim versus sagittal mandibulectomy for the treatment of squamous cell carcinoma: two types of mandibular preservation. *Head Neck* 2003,25:982-9.
  38. Song CS, Har-El G. Marginal mandibulectomy: oncologic and non oncologic outcome. *Am J Otolaryngol* 2003,24:61-3.
- 
-

39. Petruzzelli GJ, Knight FK, Vandevender D, Clark JI, Emami B. Posterior marginal mandibulectomy in the management of cancer of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:713-9.
  40. Bozec A, Poissonet G, Chamorey E, et al. Voie d'abord transorale et cervicale sans mandibulotomie dans le cancers de l'oropharynx avec réparation par lambeau libre fasciocutané antébrachial. *Ann Otolaryngol (Paris)* 2009;126 :182-9.
  41. Masuda M, Fukushima J, Kadota H, Kamizono K, Ejima M, Taura M. Mandible preserving pull-through oropharyngectomy for advanced oropharyngeal cancer. A pilot study. *Auris Nasus Larynx* 2011, 38 :392-7.
  42. Barzan L, Antonio J, Santini S, et al. Submandibular approach and use of the harmonic instrument in lateral oral cavity and oropharyngeal oncologic surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010;30:277-80.
  43. Čoček A, Prucha I, Hahn A. Lateral pharyngotomy extended by resection of the mandibular angle- an alternative approach to the surgical treatment of oropharyngeal (tonsillar) cancers. *Acta Oto-Laryngol* 2009;129:318-23.
  44. Agrawal A, Wenig BL. Resection of cancer of the tongue base and tonsil via the transhyoid approach. *Laryngoscope* 2000;110:1802-6.
  45. Gallet P, Gangloff P, Mastronicola R, et al. Combined transoral and suprahyoid approach for oropharyngeal cancers: an alternative to mandibulotomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2011;132:95-102.
  46. Dziegielewski PT, Ho ML, Rieger J, et al. Total glossectomy with laryngeal preservation and free flap reconstruction: objective functional outcomes and systematic review of the literature. *Laryngoscope* 2013;123:140-5.
  47. Sabri A. Oropharyngeal reconstruction: current state of the art. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:251-4.
  48. Chepeha DB, Sacco AG, Erickson VR, et al. Oropharyngoplasty with template-based reconstruction of oropharynx defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:887-94.
  49. Caliceti U, Piccin O, Sgarzani R, et al. Surgical strategies based on standard templates for microsurgical reconstruction of oral cavity and oropharynx soft tissue: a 20-years' experience. *Microsurgery* 2012, DOI10.1002.
  50. Wang KH, Hayden RE. Modern concepts in mandibular reconstruction in oral and oropharyngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:119-24.
  51. Szeto C, Yoo J, Busato GM, Franklin J, Fung K, Nichols A. The buccinator flap: a review of current clinical applications *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:257-62.
  52. Massarelli O, Baj A, Gobbi R, et al. Cheek mucosa: a versatile donor site of myomucosal flaps. Technical and functional considerations. *Head Neck* 2012, DOI:10.1002.
  53. Chen WL, Zhang D, Yang Z, et al. Extended supraclavicular fasciocutaneous island flap based on the transverse cervical artery for head and neck reconstruction after cancer ablation. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2422-30.
  54. Anand AG, Tran EJ, Hasney CP, Friedlander PL, Chiu ES. Oropharyngeal reconstruction using the supraclavicular artery island flap: a new flap alternative. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:438-41.
  55. Sandu K, Monnier P, Pasche P. Supraclavicular flap in head neck reconstruction: experience in 50 consecutive patients. *Eur Arch Otolaryngol* 2012;269:1261-7.
  56. Deganello A, Gitti G, Parrinello G, et al. Infrahyoid flap reconstruction of oral cavity and oropharyngeal defects in elderly patients with severe general comorbidities. *Head Neck* 2012;34:1299-305.
- 
-

57. Peng H, Wang SJ, Yang X, Guo H, Liu M. Infrahyoid myocutaneous flap for medium-sized head and neck defects: surgical outcome and technique modification. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:47-53.
  58. Karle WE, Anand SM, Claim JB, Scherl S, Urken M. Total soft palate reconstruction using the palatal island and lateral pharyngeal wall flaps. *Laryngoscope* 2013;123:929-33.
-

## **TRANSORAL LASER MICROSURGERY, TORS: DALLA DE-INTENSIFICAZIONE TERAPEUTICA ALLA RICERCA DEL T OCCULTO**

M. ANSARIN, M.A. MASSARO, G. GIUGLIANO,  
L. CALABRESE, S. ZORZI

### **INTRODUZIONE**

La complessità anatomica dell'orofaringe e il difficile raggiungimento della sua porzione distale ne hanno da sempre condizionato l'accessibilità chirurgica, limitando le possibilità resettive transorali tradizionali, non endoscopiche, al solo orofaringe superiore (palato molle e logge tonsillari). Per decenni la soluzione chirurgica sono stati gli approcci trans-mandibolari, gravati però da importante morbidità e alti tassi di complicanze. Pertanto i trattamenti non chirurgici, radioterapia esclusiva e radiochemioterapia, sono stati a lungo e sono tuttora lo standard di cura per molti tumori orofaringei, soprattutto per quelli in stadio iniziale-intermedio<sup>1</sup>.

L'approccio chirurgico trans orale per tumori dell'orofaringe superiore (posteriore e laterale) in stadio iniziale-intermedio fu praticato da Huet in Francia già negli anni '50 e riproposto da Laccourreye e Holsinger tra il 1980 e il 2000<sup>2</sup>, riportando ottimi risultati oncologici e funzionali. Steiner per primo ha cambiato questo approccio introducendo la microchirurgia transorale con laser per l'orofaringe inferiore (Transoral Laser Microsurgery, TLM), reso raggiungibile grazie all'impiego del laringoscopio rigido<sup>3</sup>; questa innovazione portò con sé anche il superamento di un principio sino ad allora dogmatico in chirurgia oncologica: la resezione en bloc. Steiner, infatti, promosse l'idea di parcellizzare la neoplasia attraverso la sezione trans tumorale (tecnica peace meal), sia per valutare l'interfaccia tra tumore e tessuto sano in profondità sia per consentire la rimozione del tumore attraverso il laringoscopio, in alcuni casi dotato di sezione tubulare inferiore al volume della neoplasia. Altri autori hanno in seguito praticato la stessa metodica confermandone l'efficacia<sup>4, 5</sup>.

### **TRANSORAL LASER MICROSURGERY (TLM)**

La TLM consente una precisa ed efficace resezione tumorale con ottimo controllo locale di malattia e bassa morbidità, grazie a minime perdite

---

---

ematiche, rapida ripresa delle funzioni d'organo, breve ospedalizzazione e la tracheotomia non è necessaria se non per resezioni estese. Inoltre consente di formulare l'indicazione ai trattamenti adiuvanti in modo più coerente, perché basata sull'esame istologico definitivo dello specimen e/o sulle caratteristiche dei linfonodi là dove viene praticato lo svuotamento linfonodale laterocervicale.

Haughey et al. in uno studio multicentrico americano su 204 pazienti con carcinoma squamoso dell'orofaringe (T1-T4) trattati con TLM riportano sopravvivenza globale, controllo locale e sopravvivenza libera da malattia a 3 anni rispettivamente 86%, 97% e 82%. In questo studio gli autori hanno dimostrato la riproducibilità della metodica, con buoni risultati oncologici e funzionali anche con la tecnica *peace meal* da parte di diversi chirurghi in diversi centri<sup>6</sup>. Gli stessi sostengono che l'alto tasso di controllo locale è da riferire principalmente all'intensa illuminazione, alla magnificazione e la visione microscopica, che consentono di distinguere chiaramente il tessuto patologico da quello sano circostante; risultati oncologici simili sono stati confermati in letteratura da altri autori<sup>3, 4, 6, 7-8</sup>.

Gli studi pubblicati in letteratura descrivono risultati eccellenti anche dal punto di vista funzionale nei pazienti trattati con TLM +/- trattamento adiuvante. Steiner et al in 48 pazienti con neoplasia della base lingua (T1-T2 27% e T3-T4 73%) riportano una normale ripresa di dieta orale nel 92% dei pazienti e intellegibilità di linguaggio nel 88%<sup>3</sup>. I tassi di disfagia grave a lungo termine (24 mesi) condizionanti l'utilizzo di device nutrizionali variano in differenti studi da 0% a 8%, la presenza di tracheotomia permanente da 0% a 2%, e l'ospedalizzazione media da 4 a 4,4 giorni<sup>3,4,6</sup>. L'incidenza di complicanze riportate dopo TLM vanno da 0,4 a 2,8% per problematiche delle vie aeree, da 1,4% a 10% per eventi emorragici (non catastrofici)<sup>3, 4, 6, 9</sup>; la conversione in procedure aperte è stata descritta in misura pari al 3%<sup>6</sup>.

## **ESPERIENZA PERSONALE IN TLM**

La nostra personale esperienza presso l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano si basa su 17 anni di TLM, applicata con larga prevalenza nei tumori laringei come prima opzione terapeutica e nei tumori orofaringei come seconda opzione, in ottemperanza alle linee guida interne. Alcuni aspetti tecnici limitanti l'esecuzione chirurgica spiegano a nostro parere la scarsa espansione e applicazione di questa metodica, nonostante i risultati oncologici e funzionali estremamente brillanti. Il laser CO2 è ottimale per l'emostasi di piccoli vasi e quindi per il taglio mucoso come ad esempio nella laringe glottica, ma richiede là dove la vascolarizzazione è più rappresentata come nell'orofaringe l'alternanza continua di strumenti per il coagulo, con interruzioni ripetute della fase resettiva, essendo questa chirurgia esclusivamente mono operatore. Lo specimen poi dev'essere

---

tenuto costantemente in tensione da una pinza con impegno prolungato di una mano dell'operatore, che deve anche praticare interruzioni frequenti per il riposizionamento del laringoscopio, sia per le difficoltà di esposizione che per la manipolazione del tumore; il laringoscopio oltretutto consente di avere sotto controllo visivo solo una parte del campo operatorio e non tutto l'orofaringe. Inoltre la strumentazione a disposizione per la TLM è rigida e poco maneggevole per un distretto anatomicamente anfrattoso come l'orofaringe.

È nostra opinione che questa chirurgia richieda competenza, pazienza, predisposizione e una lunga curva d'apprendimento, caratteristiche che la rendono poco esportabile, anche se standardizzata e riproducibile. Lo stesso Steiner, pur riportando ottimi risultati, ammette i limiti tecnici nelle manovre chirurgiche legate alla rigidità della strumentazione e alla visione bidimensionale<sup>3</sup>.

Da giugno 1996 a febbraio 2013, 55 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia laser per neoplasia dell'orofaringe: 23 (42%) per neoplasia maligna e 32 (58%) pazienti per neoplasia benigna.

## **TRANORAL ROBOTIC SURGERY (TORS)**

La chirurgia transorale robotica (TORS) è stata introdotta nella chirurgia oncologica dell'orofaringe nella seconda metà degli anni 2000 e ne ha modificato l'approccio endoscopico incrementando le possibilità esecutive, grazie al superamento dei limiti tecnici della TLM. I vantaggi che questa nuova tecnica offre sono molteplici: incisioni più rispettose, maggiori possibilità e libertà di movimento nel gesto chirurgico grazie ai bracci robotici, eliminazione del tremore, migliore visualizzazione del campo operatorio grazie alla tridimensionalità e all'alta definizione, rapido passaggio a diverse coordinate spaziali, ridotta assistenza di personale e la possibilità da parte dell'operatore di poter operare con entrambe le mani e di usufruire dell'aiuto di un assistente alla testa del paziente, cosa non possibile nella chirurgia TLM. Nel complesso queste caratteristiche tecniche si traducono in una condizione operativa superiore a tutte le altre metodiche chirurgiche endoscopiche mini-invasive ad oggi praticate, sia per l'operatore (resezioni più facili ed intuitive oltre a più rapida learning curve) sia per il paziente in termini di risultato funzionale, estetico e di ridotta ospedalizzazione.

La prima serie di pazienti trattati con tecnica robotica in orofaringe è dell'Università della Pennsylvania: nel 2006 O'Malley et al. eseguono con successo l'asportazione di carcinomi in stadio iniziale della base lingua in 3 pazienti consecutivi (2 cT2 e 1 cT1)<sup>10</sup>.

Weinstein nel 2007<sup>11</sup> codifica l'esecuzione con tecnica robotica dell'orofaringectomia laterale trans orale già praticata Huet da Holsinger. Gli svantaggi sono rappresentati dalle difficoltà di esposizione in pazienti con

---

Authors (reference)	Method	Patients, N (% HPV+)	T3/T4 (%)	Stage 3,4 (%)	Postop RT/ CRT (%)	LC	OC	OS	DSS
Steiner et al (6)	TLMS, BOT	48 (?)	73%	94%	23 (48%)	85%	73%	52%	73%
Haughey et al (9)	TLMS, OP	204 (74-90%)	34%	100%	74%	93%	87%	78%	84%
Grant et al (10)	TLMS, OP	69 (?)	20%	64%	0%	94%	82%	86%	86%
Moore et al (17)	TORS, OP	66 (89%)	18%	88%	83%	97%	94%	92%	95%
White et al (16)	TORS	89 (?)	20%	73%	63%	97%	91%	86%	86%
Weinstein et al (23)	TORS, OP	47 (74%)	23%	100%	89%	98%	85%	85%	90%

*Abbreviations: CRT = chemoradiation therapy; DSS = disease-specific survival; LC = local control; OC = overall control; OP = oropharyngeal; OS = overall survival; RT = radiation therapy; TLMS = transoral laser microsurgery; TORS = transoral robotic surgery. The advanced T stage and overall stage and the percentage of the patient series that was HPV+ is shown (if reported).*

**Tab. 1:** Oncologic results of TLMS and TORS

particolari caratteristiche anatomiche, dalla grossolanità degli strumenti di taglio (elettrobisturi) abitualmente a disposizione, che tuttavia oggi sono in parte sostituiti da un raggio laser decisamente più affidabile.

La chirurgia robotica ha ricevuto nel 2009 l'approvazione dalla FDA (Food Drug Administration) per l'applicazione nella chirurgia transorale<sup>12</sup>. Dal 2006 ad oggi sono stati pubblicati in letteratura di lingua inglese più di 50 articoli su tumori orofaringei trattati con chirurgia robotica, e questa tecnica chirurgica ha un trend di crescita esponenziale (Consulta PubMed Aprile 2013). I risultati oncologici e funzionali ad oggi disponibili sono molto promettenti e non inferiori a quelli riportati per la TLM, come emerge da questa recente review di Moore et. al. (Tabella 1 e 2)<sup>13</sup>

## ESPERIENZA PERSONALE IN TORS

Nella nostra personale esperienza (IEO) abbiamo trattato da Luglio 2007 a Marzo 2013 complessivamente 95 pazienti, sia con malattia primitiva che recidivata, in larga parte orofaringea (parete laterale e posteriore, base lingua, palato molle) oltre all'ipofaringe e alla laringe sovraglottica, per la quale attualmente presso il nostro istituto la chirurgia robotica è l'indicazione elettiva nei pazienti candidati a trattamento endoscopico (T1-2 e selezionati T3). Su 95 pazienti trattati, 91 pazienti avevano indicazione ad exeresi a scopo curativo; di questi 91 pazienti, 74 (81%) erano affetti da neoplasia maligna e 17 (19%) da neoplasia benigna del distretto cervico facciale. Dei 74 pazienti affetti da neoplasia maligna, 36 (49%) erano non

Authors (reference)	Method	Patients N (% HPV+)	T3/T4 (%)	Stage 3,4 (%)	Normalcy of diet (%)	PEG tube at 1 year (%)
Steiner et al (6)	TLMS, BOT	48 (?)	73%	94%	85%	6%
Haughey et al (9)	TLMS, OP	204 (74- 90%)	34%	100%	87%	19%
Grant et al (10)	TLMS, OP	69 (?)	20%	64%	100%	0%
Moore et al (17)	TORS, OP	66 (89%)	18%	88%	97%	3%
White et al (16)	TORS	89 (?)	20%	73%	100%	0%
Weinstein et al (23)	TORS, OP	47 (74%)	22%	86%	97%	2.4%

*Abbreviations: BOT = base of tongue; OP = oropharyngeal; TLMS = transoral laser microsurgery; TORS = transoral robotic surgery.*

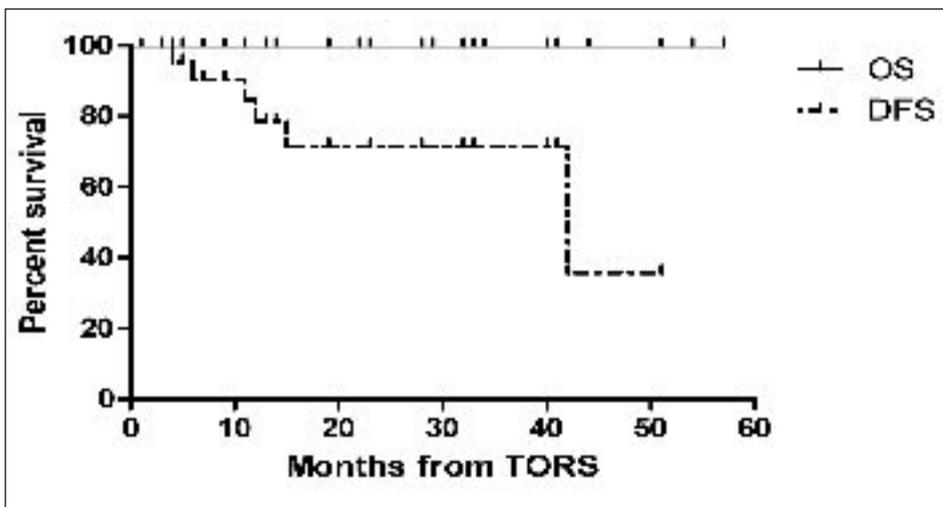
**Tab. 2:** Functional results of TLMS and TORS

pretrattati e 38 (51%) pazienti erano pretrattati. Dei 36 pazienti, 24 erano affetti da carcinoma dell'orofaringe (Tabella 3).

Diciotto su 24 pazienti (75%) non sono stati sottoposti ad ulteriori trattamenti mentre 6 pazienti (25%) hanno subito trattamento adiuvante: radio-

Characteristics	Value (%) (N=24)
<b>Age (years)</b> median (range)	59 (41-77)
<b>Gender</b> M F	8 (33) 16 (67)
<b>Clinical Stage of the Tumor</b> T0 T1 T2	2 (8) 14 (58) 8 (34)
<b>Clinical Stage of the Neck</b> N0 N+	19 (79) 5 (21)
<b>Follow up</b> Median (range), ys	26 (1-57)
<b>Status *</b> Alive with no evidence disease Alive with evidence disease	23 (96) 1 (4)
<b>Loco-regional relapsed</b> Rec T Rec N	6 (25) 2 (8) 4 (17)

**Tab. 3:** Pazienti con carcinoma dell'orofaringe non pretrattati operati con TORS



**Fig. 1:** Curve di Kaplan–Meier che mostrano l’Overall Survival (OS) e il Disease Free Survival (DFS) nei pazienti con carcinoma dell’orofaringe non pretrattati operati con TORS

terapia postoperatoria in 2 casi, chemioradioterapia in 3 casi e chemioterapia in un caso.

A due anni dal trattamento TORS, l’Overall Survival (OS) è del 100%, mentre il Disease Free Survival (DFS) è del 72% (Figura 1).

Anche dai nostri dati, che sono in linea con i dati della letteratura, emerge un’indiscussa superiorità tecnica della TORS, che consente di praticare dissezioni anatomiche ad oggi difficilmente eseguibili con le altre metodiche endoscopiche a disposizione, soprattutto in alcune sedi orofaringee e in particolare la parete laterale, dove con questa tecnica si possono praticare orofaringectomie allargate allo spazio parafaringeo e alla base della lingua, ampiamente eseguite nella nostra esperienza, con ottimi risultati funzionali, oncologici e minimi tassi di complicanze.

## CONCETTO DI DE-INTENSIFICAZIONE TERAPEUTICA

Data la più giovane età d’insorgenza e la miglior prognosi dei tumori orofaringei HPV correlati, si discute da alcuni anni la possibile riduzione di morbidità e tossicità tardiva date dai trattamenti radioterapici e radiochemioterapici, senza comprometterne le possibilità di cura, con particolare attenzione alla qualità di vita soggettiva e oggettiva del paziente. La disfagia cronica e non solo quella grave, valutata attraverso i tassi di dipendenza da gastrostomia percutanea (PEG), è probabilmente la più importante forma di tossicità tardiva. Queste considerazioni sono l’essenza del concetto di “de-intensificazione terapeutica”, cioè riduzione di “intensità”

dei trattamenti radiochemioterapici a parità di controllo loco regionale, agendo su quei fattori di rischio indipendenti che sembrano determinare la tossicità tardiva, ovvero: la dose in Gy di radioterapia erogata al paziente, il volume di orofaringe irradiato e l'utilizzo della chemioterapia concomitante<sup>14, 15</sup>, con particolare riguardo ai volumi e alle dosi radioterapiche, possibilmente non superiori a 60-66 Gy, considerato cut-off critico per la tossicità tardiva<sup>14, 16</sup>.

In questa prospettiva la chirurgia ha assunto un ruolo nuovo: l'approccio chirurgico mini-invasivo, praticato in passato con la TLM ed oggi ampliato nelle sue possibilità esecutive con la TORS +/- associato allo svuotamento laterocervicale, consentirebbe attraverso l'ablazione della massa tumorale l'effettiva riduzione dei volumi d'organo da irradiare e la riduzione di dose, fornendo inoltre il materiale biologico su cui stabilire in modo più adeguato e coerente l'aggiunta di chemioterapico nello schema adiuvante<sup>17</sup>.

## **METASTASI LINFONODALE LATEROCERVICALE DA SEDE PRIMITIVO IGNOTO**

Un'altra presentazione clinica con cui anche il carcinoma dell'orofaringe può manifestarsi sono le metastasi linfonodali a sede primitiva ignota: malattia oncologica poco frequente, circa il 2%-4%, del carcinoma squamoso della testa e collo<sup>18</sup>. Queste neoplasie sono comunemente trattate con radioterapia, eventualmente associata a chemioterapia, sia sulle adenopatie laterocervicali che sulle possibili sedi mucose di neoplasia primitiva, oppure possono essere trattate con chirurgia (linfadenectomia laterocervicale) seguita da radioterapia eventualmente associata a chemioterapia. I tassi di sopravvivenza a 5 anni sono pari al 69% per gli N1, 58% gli N2 e 30% gli N3<sup>19</sup>.

L'aspetto più critico di queste situazioni cliniche è la diagnosi, che è a tutti gli effetti una diagnosi di esclusione. Convenzionalmente si esegue un attento esame clinico con visita endoscopica dell'asse rino-oro-ipofaringo-laringeo e uno studio per immagini del distretto con tomografia computerizzata TC o risonanza magnetica RM. Alla mancata identificazione della malattia primitiva fa seguito, anche nella nostra pratica clinica, una visita approfondita in narcosi con biopsie del distretto eseguite su aree minimamente sospette oppure eseguite in modalità random se nessuna delle sedi mucose mostra elementi ispettivi e palpatori sospetti; il successo di questa procedura è descritto in percentuali variabili dal 17% al 40%<sup>20</sup>. L'inserimento nel percorso diagnostico della PET e la fusione delle immagini TC/PET in una recente metanalisi di 11 studi con 433 pazienti, aumenta la possibilità di trovare il tumore primitivo del 37,5%<sup>21</sup>; ciò nonostante la primitività rimane ignota in un numero tra 45%–63% dei pazienti<sup>21, 22</sup>. In questo caso l'opzione terapeutica accettata è il trattamento radiochemio-

---

terapico su tutto l'anello di Waldeyer (asse rino-oro-ipofaringeo) e sui linfonodi laterocervicali, eventualmente asportati chirurgicamente.

La definizione di una primitività altrimenti considerata ignota, è fondamentale non solo per incrementare la sopravvivenza che può aumentare dal 58% sino al 100%<sup>20</sup>, ma anche per consentire un'irradiazione più mirata, con risparmio delle strutture mucose e muscolari quindi ridurre la tossicità tardiva. A tale scopo alcuni autori hanno incrementato le procedure diagnostiche introducendo la tonsillectomia palatina come atto diagnostico. In uno studio di 87 pz. sottoposti a tonsillectomia diagnostica per metastasi laterocervicali a primitività ignota, il 26% aveva il tumore primitivo nella tonsilla<sup>23</sup> e nel 10% dei casi è stato trovato nella tonsilla controlaterale alla metastasi laterocervicale<sup>24</sup>.

La necessità di determinare la sede della malattia primitiva ha spinto altri autori a sperimentare quale ulteriore step diagnostico la tonsillectomia linguale trans orale robotica. Mehta et al. descrivono 10 pazienti portatori di primitività ignota documentata dopo esame clinico, fibroendoscopico, PET e tonsillectomia palatina, eseguita in 7/10 pazienti. I dieci pazienti sono stati sottoposti a tonsillectomia linguale robot assistita: in 9/10 pazienti (90%) l'esame istologico definitivo mostrava la presenza di carcinoma squamoso con dm medio di 0,9 cm e HPV/p16 positivo in 8/9 pazienti; il tumore primitivo era nella tonsilla linguale controlaterale nel 12,5% dei pazienti<sup>18</sup>. Secondo gli autori la tonsillectomia linguale robotica può essere considerata una procedura diagnostica sicura, con minima morbilità, riproducibile e minimamente invasiva in pazienti HPV/p16+<sup>18</sup>, esperienza confermata anche da un altro lavoro riportato in letteratura<sup>25</sup>. Alla base di questo ragionamento sembra rivestire un ruolo fondamentale la presenza di positività HPV/p16, predeterminata mediante ricerca sull'esame citologico o istologico eseguito sul linfonodo patologico. Il Genoma dell'HPV è presente in un numero tra 47% e 63% dei carcinomi squamosi dell'orofaringe<sup>26, 27</sup>, preferenzialmente localizzati nelle tonsille linguali e palatine; questo è probabilmente giustificato dal fatto che le cripte tonsillari sono rivestite da un reticolo fragile di cellule squamose dell'epitelio, facilitando così il passaggio di antigeni attraverso le porosità dello strato basale, esponendo quindi la membrana basale all'infezione virale<sup>18</sup>.

I dati suggeriscono che per i pazienti con positività per HPV nel linfonodo patologico, quando fallisce la ricerca del tumore primitivo seguendo l'impianto diagnostico convenzionale con anche la tonsillectomia palatina, la tonsillectomia linguale ha elevate probabilità di trovare la neoplasia primitiva. Concettualmente lo stesso principio di atto chirurgico diagnostico applicato alle tonsille palatine viene esteso alla regione delle tonsille linguali, sino ad oggi raramente trattate perché tecnicamente più indagine da asportare con la TLM. Il risultato atteso è una radioterapia più mirata, con miglioramento della sopravvivenza e riduzione della morbilità in termini di tossicità tardiva: nella serie di Mehta et al, grazie all'iden-

---

tificazione del primitivo solo 1 paziente (fumatore e HPV/p16 negativo) ha richiesto PEG.

## CONCLUSIONI

Uno degli obiettivi principali dell'oncologia moderna è quello di ridurre al minimo le sequele della terapia, migliorando la qualità di vita del paziente oncologico senza comprometterne la sopravvivenza. Il trattamento del carcinoma dell'orofaringe non è scevro da questo principio. Questa neoplasia, infatti, è un'entità patologica in evoluzione sotto il profilo demografico ed epidemiologico, biologico e molecolare, nella presentazione clinica e nella prognosi: da tumore relativamente poco comune, legato prevalentemente all'abuso di alcol e tabacco e più frequente negli uomini in età avanzata, a malattia in costante crescita nella popolazione di età più giovane (40-60 anni), in categorie socioeconomiche più elevate, spesso mediata dal papilloma virus umano (HPV)<sup>16</sup>. Le evidenze a riguardo sono che i pazienti con malattia HPV/p16 positiva anche localmente avanzata (stadio III-IV) sottoposti a trattamento standard radiochemioterapico con cisplatino concomitante hanno maggiore sopravvivenza rispetto ai pazienti con malattia HPV/p16 negativa<sup>27,28</sup>. Considerando i risultati oncologici-funzionali della chirurgia mini-invasiva in generale, siamo portati a ipotizzare che la TORS è destinata in futuro ad avere un ruolo crescente e di primaria importanza nel trattamento dei tumori dell'orofaringe grazie alle sue possibilità tecniche ed esecutive. Ovviamente mancano ancora studi prospettici e randomizzati che ne codifichino le applicazioni sia come possibile trattamento chirurgico unico e curativo (one shot therapy) dei tumori in stadio iniziale, sia come trattamento chirurgico in grado di fornire una piattaforma ideale su cui attuare trattamenti radiochemioterapici de-intensificati nei tumori più avanzati. Tuttavia riteniamo che ad oggi l'applicazione del trattamento postoperatorio così detto "de-intensificato" non può essere considerato uno standard e dovrebbe essere applicato nell'ambito degli studi clinici prospettici.

### **keypoints**

- pz HPV+ migliore sopravvivenza con chemio RT rispetto a pz HPV-
- ruolo crescente TORS
- de-intensificazione terapeutica solo in studi prospettici

**BIBLIOGRAFIA**

1. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB, Moore-Higgs GJ, Greene BD, Speer TW, Cassisi NJ, Million RR. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer*. 2002 Jun 1;94(11):2967-80.
  2. Holsinger FC, McWhorter AJ, Ménard M, Garcia D, Laccourreye O. Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: I. Technique, complications, and functional results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Jul;131(7):583-91.
  3. Steiner W, Fierek O, Ambrosch P, Hommerich CP, Kron M. Transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jan;129(1):36-43.
  4. Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Perry WC. Carcinoma of the tongue base treated by transoral laser microsurgery, part one: Untreated tumors, a prospective analysis of oncologic and functional outcomes. *Laryngoscope*. 2006 Dec;116(12):2150-5.
  5. Henstrom DK, Moore EJ, Olsen KD, Kasperbauer JL, McGree ME. Transoral resection for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Dec;135(12):1231-8.
  6. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, Milov S, Lewis JS Jr, Krishna M. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck*. 2011 Dec;33(12):1683-94.
  7. Rich JT, Milov S, Lewis JS Jr, Thorstad WL, Adkins DR, Haughey BH. Transoral laser microsurgery (TLM) +/- adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors. *Laryngoscope*. 2009 Sep;119(9):1709-19.
  8. Canis M, Ihler F, Wolff HA, Christiansen H, Matthias C, Steiner W.:Oncologic and functional results after transoral laser microsurgery of tongue base carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Mar;270(3):1075-83.
  9. Adelstein DJ, Ridge JA, Brizel DM, Holsinger FC, Haughey BH, O'Sullivan B, Genden EM, Beitler JJ, Weinstein GS, Quon H, Chepeha DB, Ferris RL, Weber RS, Movsas B, Waldron J, Lowe V, Ramsey S, Manola J, Yueh B, Carey TE, Bekelman JE, Konski AA, Moore E, Forastiere A, Schuller DE, Lynn J, Ullmann CD. Transoral resection of pharyngeal cancer: summary of a National Cancer Institute Head and Neck Cancer Steering Committee Clinical Trials Planning Meeting, November 6-7, 2011, Arlington, Virginia. *Head Neck*. 2012 Dec;34(12):1681-703.
  10. O'Malley BW Jr, Weinstein GS, Snyder W, Hockstein NG. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms. *Laryngoscope*. 2006; 116(8): 1465-72.
  11. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Snyder W, Sherman E, Quon H. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Dec;133(12):1220-6.
  12. Guenther K (2009) FDA clears Transoral robotic surgery—developed at Penn—for tumors of mouth, throat and voice box.[http://www.uphs.upenn.edu/news/News\\_Releases/2009/12/torsrobotic-head-neck-surgery/](http://www.uphs.upenn.edu/news/News_Releases/2009/12/torsrobotic-head-neck-surgery/). Accessed December 2010.
  13. Moore EJ, Hinni ML. Critical review: transoral laser microsurgery and robotic-assisted surgery for oropharynx cancer including human papillomavirus-related cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Apr 1;85(5):1163-7.
-

14. Quon H, Richmon JD. Treatment deintensification strategies for HPV-associated head and neck carcinomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012 Aug;45(4):845-61.
  15. Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, Ricchetti F, McNutt T, Wu B, Forastiere A. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1;83(1):235-42.
  16. Quon H, Forastiere AA. Controversies in treatment deintensification of human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinomas: should we, how should we, and for whom? *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):520-2.
  17. Cohen MA, Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Feldman M, Quon H. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: Oncologic results. *Head Neck*. 2011 Apr;33(4):573-80.
  18. Mehta V, Johnson P, Tassler A, Kim S, Ferris RL, Nance M, Johnson JT, Duvvuri U. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. *Laryngoscope*. 2013 Jan;123(1):146-51.
  19. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol*. 2000 May;55(2):121-9.
  20. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002 Jul;259(6):325-33.
  21. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009 Mar;19(3):731-44.
  22. Keller F, Psychogios G, Linke R, Lell M, Kuwert T, Iro H, Zenk J. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head Neck*. 2011 Nov;33(11):1569-75.
  23. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S, Dolivet G, Geoffrois L, Fichet V, Simon C, Bey P. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Sep 1;39(2):291-6.
  24. Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Mar;124(3):331-3.
  25. Abuzeid WM, Bradford CR, Divi V. Transoral robotic biopsy of the tongue base: A novel paradigm in the evaluation of unknown primary tumors of the head and neck. *Head Neck*. 2013 Apr;35(4):E126-30.
  26. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Feb;14(2):467-75.
  27. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Feb 20;100(4):261-9.
  28. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
- 
-



## SVUOTAMENTO SELETTIVO DEL COLLO

C. GRANDI

### INTRODUZIONE

In considerazione dell'alta incidenza di metastasi ai linfonodi del collo il trattamento delle aree linfatiche è una fase imprescindibile nel programma terapeutico dei carcinomi orofaringei, sia, ovviamente, nei casi di metastasi cervicali manifeste che nei casi N0.

Le opzioni terapeutiche comprendono la chirurgia, che si configura con lo svuotamento cervicale in tutte le sue varianti o la radioterapia associata o meno alla chemioterapia. La scelta è evidentemente correlata anche alle modalità di trattamento del tumore primitivo, con il generale orientamento di utilizzare lo stesso trattamento per T e per N.

Lo svuotamento del collo può trovare indicazione come trattamento iniziale delle aree linfatiche (terapeutico o profilattico) o come trattamento di salvataggio dopo radioterapia o chemioradioterapia.

È ormai ben noto a tutti gli specialisti come, con riguardo alle modalità di esecuzione degli svuotamenti del collo, negli ultimi decenni, al fine di ridurre la morbilità e le sequele postoperatorie, si sia passati da interventi radicali, che miravano a rimuovere tutte le aree linfatiche del collo insieme a strutture non linfatiche (svuotamento cosiddetto radicale, ispirato al concetto della resezione "in blocco"), a interventi progressivamente più conservativi, cercando prima di conservare tutte le strutture non linfatiche (nervo spinale, vena giugulare interna e muscolo sternocleidomastoideo) e poi riducendo progressivamente anche le stazioni linfatiche asportate. Ciò è stato possibile a seguito di una sempre maggiore conoscenza della storia naturale e delle vie di diffusione delle neoplasie cervico-facciali.

Attualmente i linfonodi del collo vengono suddivisi in livelli ben identificati e sono stati definiti diversi svuotamenti cosiddetti selettivi, che sono ormai accettati pienamente dalla comunità internazionale<sup>1,2</sup>.

Il razionale per lo svuotamento selettivo si basa su un elevato numero di studi anatomici<sup>3,4</sup>, radiografici<sup>5</sup>, patologici<sup>6-13</sup> e clinici<sup>14</sup> che dimostrano che i carcinomi squamosi della testa e del collo hanno un modello prevedibile di diffusione linfatica, con il presupposto che la rimozione mirata dei soli livelli linfonodali a significativo rischio di metastasi, sia sufficiente per ottenere il controllo regionale di malattia. In particolare Davidson già nel 1993<sup>13</sup>, in una revisione di più di 1100 casi, riportava un'incidenza di metastasi al V livello pari globalmente al 3% per tutte le neoplasie delle prime

---

---

vie aereodigestive e del 6% specificamente nei carcinomi dell'orofaringe, con un rischio di diffusione metastatica per questa sede massimamente concentrata nei livelli II-III e IV: il rischio di linfonodi metastatici al V livello si riduceva poi all'1% nei casi N0. Anche Shah nel 1990<sup>12</sup>, sempre su una casistica di oltre 1000 casi, aveva già riportato dati molto simili, concludendo che tali osservazioni supportavano l'uso di uno svuotamento selettivo perlomeno nei casi N0.

Da un punto di vista degli esiti funzionali, è stato ben dimostrato<sup>15</sup> che tutti gli indicatori relativi alla funzionalità del cingolo scapolo-omerale e del dolore sono significativamente peggiori nei pazienti sottoposti allo svuotamento del V livello e che la funzionalità in questi casi spesso non torna più ai valori preoperatori. Inoltre i risultati dei questionari di qualità di vita sono confermati anche dalle valutazioni elettromiografiche. Occorre però precisare che i risultati funzionali anche nei pazienti sottoposti a svuotamenti cervicali selettivi non sono sempre così buoni come ci si aspetta, specialmente per quanto riguarda la funzionalità della spalla<sup>16-18</sup>. Le cause non sono sempre del tutto chiarite, ma sono state messe in relazione all'eventuale svuotamento dei livelli II e V oltre che a dissezioni bilaterali dei livelli III e IV. In particolare, oltre alla già citata correlazione con lo svuotamento del V livello, il risparmio del livello IIB, con il conseguente minor traumatismo del nervo accessorio spinale, è stato associato a esiti migliori<sup>16, 19</sup>. È stato peraltro documentato che assai raramente le metastasi dei carcinomi cervico-facciali coinvolgono il livello IIB, che pertanto potrebbe essere risparmiato al fine di ottimizzare gli esiti funzionali<sup>20,21</sup>. Anche la radioterapia postoperatoria è stata riportata peggiorare significativamente la funzionalità postoperatoria<sup>22</sup>.

## **PRIMO TRATTAMENTO: PAZIENTI SENZA METASTASI CLINICAMENTE EVIDENTI**

Per quanto non supportato da dati di evidenza derivanti da studi clinici randomizzati, lo svuotamento cervicale è correntemente accettato come procedura di staging e terapeutica in tutti i pazienti portatori di carcinomi della testa e del collo N0, con un rischio di metastasi linfonodali superiore al 15-20%<sup>23</sup>. L'insufficiente efficacia dei metodi non invasivi per la valutazione dei linfonodi del collo (Ecografia, TC, RMN e PET-CT) e l'elevato rischio di recidive regionali e di metastasi a distanza in assenza di trattamenti profilattici, rappresentano il razionale di questa strategia terapeutica<sup>24-27</sup>. Nei carcinomi dell'orofaringe il rischio di metastasi cervicali occulte è valutato almeno intorno da 20% al 35%<sup>11,28</sup> e pertanto il trattamento delle aree linfatiche è generalmente considerato indicato anche nelle lesioni in stadio iniziale. Sebbene una prima metanalisi di confronto fra gli svuotamenti selettivi e quelli radicali modificati (in elezione), pubblicata da Leemans a Snow nel 1998<sup>29</sup>, documentasse una

---

maggior incidenza di recidive regionali dopo svuotamento selettivo, due successivi studi multi-istituzionali prospettici randomizzati della scuola brasiliana<sup>7,8</sup> e numerosi altri studi retrospettivi monoistituzionali successivi<sup>23,30-32</sup> hanno confermato che il tasso di recidive regionali dopo svuotamenti selettivi (intorno al 5%) non risulta significativamente diverso da quello degli svuotamenti radicali modificati. In aggiunta le recidive al di fuori dell'area di svuotamento sono solo una minoranza (meno del 20%) e non tali da giustificare una dissezione più ampia. Si può pertanto concludere che lo svuotamento selettivo dei livelli II-III-IV può considerarsi la procedura standard per i trattamenti elettivi del collo nei carcinomi orofaringei. Il trattamento viene per consuetudine generale eseguito monolateralmente per le lesioni della parete faringea laterale e bilateralmente per i tumori della base linguale che approssino la linea mediana. Infine il trend sempre più conservativo nel trattamento dei tumori cervico-facciali ha incoraggiato negli ultimi anni, nei pazienti clinicamente N0, l'applicazione della biopsia del linfonodo sentinella anche nei carcinomi cervico-facciali. Questa procedura comporta l'identificazione e l'asportazione solo del linfonodo o dei linfonodi iniziali a cui il tumore primitivo drena, limitando pertanto la dissezione e il rischio di danni alle strutture del collo, con vantaggi in termini di ridotta morbidità, tempo chirurgico e degenza postoperatoria<sup>33,34</sup>. La tecnica, per quanto maggiormente sperimentata nei tumori del cavo orale, è ben documentata anche per i carcinomi orofaringei<sup>35,36</sup>. Dai dati di una recente meta-analisi<sup>37</sup> la sensibilità e il valore predittivo negativo raggruppati della procedura risultano essere superiori al 95%, a conferma della sua affidabilità, anche se occorrono ulteriori dati di follow-up a distanza prima di poterla inserire negli standard terapeutici.

## **PRIMO TRATTAMENTO: PAZIENTI CON METASTASI CLINICAMENTE EVIDENTI**

Il ruolo dello svuotamento selettivo nei pazienti con metastasi cervicali cliniche evidenti è più controverso, sebbene sia andato espandendosi in varie istituzioni<sup>32,38,39</sup>. Mancano inoltre report specifici per i carcinomi dell'orofaringe. In linea generale non vi sono studi clinici randomizzati che confrontino il classico svuotamento radicale modificato con quello selettivo, ma, a fronte di alcune preoccupazioni iniziali derivanti da report documentanti un aumentato numero di recidive cervicali<sup>40,41</sup>, specialmente in caso di presenza di multiple metastasi linfonodali, sono poi seguiti, anche recentemente, una serie di studi retrospettivi<sup>32, 42-45</sup> che sembrano dimostrare un rischio assai ridotto di recidive cervicali e assolutamente comparabile con quello degli svuotamenti più estesi. In particolare Givi<sup>45</sup>, presentando i risultati di una casistica di carcinomi del cavo orale e dell'orofaringe, fa notare un significativo minor rischio di riprese regionali in quest'ultima sede. Esiste un generale accordo sulla necessità di rimuovere anche in

---

questo caso i livelli II-III-IV, sebbene sia controversa la necessità di svuotare il sottolivello IIB, che viene in genere conservato nei casi N0 per la scarsa incidenza di metastasi dimostrate in tale sede. Su questo punto Hoyt<sup>46</sup>, combinando i dati di precedenti report su sedi multiple, evidenzia un'incidenza di interessamento del livello IIB inferiore al 5% nei casi N0 e compresa fra il 5% e il 10% per i casi N+ (6.9% nello specifico per l'orofaringe). Pertanto, anche in assenza di sicuri dati di evidenza e considerando anche l'entità del dell'eventuale morbidità aggiuntiva (solo ipotetico modesto riduzione della funzionalità del nervo accessorio spinale), lo svuotamento del livello IIB è da ritenersi indicato in questi casi. Infine resta controversa l'indicazione o meno di un trattamento radiante postoperatorio. In realtà nella maggior parte delle casistiche riportate in letteratura, il trattamento viene effettuato in tutti i casi con riscontro di metastasi patologiche, ma sono stati anche pubblicati dati indicanti una scarsa utilità della stessa nei casi pN1, in assenza di rottura capsulare e con un numero di metastasi inferiore a 2-3<sup>47,48</sup>. Non esistono in letteratura studi randomizzati che confrontino l'esecuzione o meno del trattamento radiante postoperatorio e anche tutti gli studi retrospettivi esistenti, anche ben dettagliati sui vari fattori prognostici, riguardano solo pazienti sottoposti a radioterapia postoperatoria<sup>49-51</sup>. È invece ben documentata da studi clinici randomizzati e generalmente accettata l'indicazione al trattamento chemio-radioterapico postoperatorio nei casi con rottura capsulare e/o margini chirurgici infiltrati, con l'esclusione dei pazienti oltre i 70 anni<sup>52-53</sup>. In sintesi, in attesa di ulteriori dati, l'indicazione alla radioterapia postoperatoria si può ritenere opzionale nei casi N1, mentre si dovrebbe considerare al momento indicata, nei casi con metastasi multiple (> di 2-3) o dimensionalmente superiori a 3 cm, in assenza di rottura capsulare. Nei casi invece con presenza di documentata rottura capsulare (e di età inferiore a 70 anni) dovrebbe essere eseguito un trattamento chemio-radioterapico postoperatorio.

## CHIRURGIA DI SALVATAGGIO

L'emergere nell'ultimo decennio dell'evidenza di efficacia delle combinazioni chemio radioterapiche nei confronti dei trattamenti radioterapici convenzionali, nonché la dimostrazione della correlazione tra le neoplasie orofaringee e l'infezione da HPV hanno sensibilmente orientato la scelta terapeutica in queste neoplasie trattamenti non chirurgici, sia nelle neoplasie in stadio iniziale che in quelli a stadio avanzato, considerati in passato di prevalente appannaggio chirurgico.

L'ampia mole di dati a oggi ormai disponibili ha peraltro ben focalizzato come il trattamento delle aree cervicali sia divenuto, con questo tipo di approccio, un punto controverso. Se infatti la radioterapia o chemio radioterapia si sono dimostrate efficaci nel controllare la malattia a livello regio-

---

nale nei casi inizialmente N0 o N1, è invece ben documentato che 20%-30% dei casi N2-N3 sono a rischio di persistenza di malattia e necessitano di un trattamento chirurgico di salvataggio. La letteratura negli ultimi anni si è dibattuta fra i sostenitori di uno svuotamento programmato in tutti i pazienti con adenopatie inizialmente avanzate e quelli invece propensi ad effettuare la procedura di salvataggio solo nei pazienti con evidente persistenza di malattia al termine del trattamento radioterapico. La maggiore criticità di questo approccio rimane la scarsa sensibilità e specificità dell'imaging morfologico (TC, RMN, ecografia) nel differenziare la malattia residua dagli esiti chemio radioterapici<sup>54</sup>. L'importante contributo dell'imaging funzionale in questo campo (TC-PET, RMN a diffusione), ripetutamente riportato in letteratura negli ultimi anni<sup>55</sup> ha sensibilmente orientato, la scelta su questo punto. Può essere infatti considerato accertato l'elevato valore predittivo negativo (superiore al 90%) della PET-TC, se eseguita a sufficiente distanza dalla fine del trattamento (8-12 settimane), per cui, in caso di esame negativo, si può in genere ritenere ragionevolmente sicuro astenersi da ogni ulteriore trattamento sul collo, a prescindere dallo stadio iniziale di malattia<sup>55</sup>.

Un altro punto in discussione è stata la scelta sul tipo di chirurgia da effettuare quando si ritenga necessaria una chirurgia di recupero sul collo. Infatti storicamente si è ritenuto indicato in questi casi un approccio estremamente radicale, con l'idea di dover sradicare una malattia più aggressiva di quella di partenza. Questo atteggiamento ha però dimostrato di tradursi in una elevata frequenza sia di importanti deficit funzionali che di complicazioni postchirurgiche, in relazione allo scarso trofismo dei tessuti irradiati e delle importanti sequele cicatriziali del doppio trattamento. Anche in questo settore, come del resto negli svuotamenti cervicali di elezione, si è verificato un progressivo spostamento verso procedure chirurgiche sempre più conservative (svuotamenti selettivi o superselettivi), che hanno dimostrato pari efficacia e una morbilità molto ridotta rispetto ai trattamenti radicali<sup>56-61</sup>. Si può ritenere oggi generalmente accettato che la procedura chirurgica, in caso di persistenza di malattia, possa essere limitata ai livelli del collo inizialmente patologici, con risparmio di quelli negativi alla primitiva stadiazione, o al massimo delle aree linfatiche a rischio per la sede di malattia, con il rationale che l'eventuale malattia "occulta" in altre aree sia stata con massima probabilità sterilizzata dal trattamento radiante. I risultati pubblicati seguendo quest'approccio documentano un controllo regionale di malattia assolutamente soddisfacente<sup>56-61</sup>. Infine un approccio alternativo presentato recentemente da alcuni autori nei casi con diffusione regionale avanzata, suggerisce l'effettuazione di uno svuotamento cervicale selettivo preliminare in tutti i casi seguito dal trattamento chemio radioterapico<sup>62-64</sup>. La filosofia di questa programmazione è sicuramente controcorrente rispetto al principio storicamente accettato di utilizzare la stessa procedura terapeutica per il tumore primitivo e per le aree linfatiche, ma viene presentata come un approccio più personaliz-

---

zato al singolo paziente, finalizzato alla riduzione delle sequele terapeutiche. A fronte infatti dell'evidente svantaggio di sottoporre tutti i pazienti ad un trattamento chirurgico sul collo in aggiunta a quello chemio radioterapico, quando la previsione di malattia residua riguarda solo circa il 30% dei casi, sono sostenuti i seguenti vantaggi:

1. Possibilità di eseguire lo svuotamento cervicale su tessuti non irradiati, con riduzione della morbidità postoperatoria<sup>65</sup>.
2. Rimozione della malattia macroscopica sul collo, con riduzione delle dosi e dei volumi di radioterapia successiva e conseguente riduzione delle sequele del trattamento, con particolare riferimento alla disfagia postoperatoria<sup>66</sup>
3. Possibilità di avere abbondante tessuto per ottenere una istologia dettagliata e informazioni biomolecolari. È infatti documentato che la sola stadiazione clinica è inaccurata in un significativo numero di casi<sup>67</sup>. Inoltre la chirurgia è il solo mezzo per confermare la presenza di metastasi linfonodali con estensione extracapsulare, fattore prognostico riconosciuto di grande rilevanza. Infine l'importanza di ottenere sufficiente tessuto per analisi di fattori biomolecolari, come la famiglia delle proteine EGFR, è oggi di grande attualità. Questi fattori sono oggi non solo di importanza prognostica, ma possono anche assistere nella scelta di appropriate terapie mirate.

I dati sui risultati oncologici riportati in letteratura con questo approccio sono inoltre assolutamente in linea con le casistiche trattate in modo tradizionale con chemio radioterapia primaria<sup>62-64,68</sup>.

**keypoints:**

1. *Lo svuotamento selettivo II-III-IV può attualmente considerarsi lo standard chirurgico, sia nei pazienti N0 che in quelli N+.*
2. *Nei casi con metastasi linfonodali clinicamente evidenti è consigliabile lo svuotamento del sottolivello IIb, mentre i linfonodi del V livello vanno rimossi solo in caso di coinvolgimento diretto.*
3. *Anche nei casi di chirurgia di salvataggio è ben dimostrata l'efficacia dello svuotamento selettivo o super selettivo, con rimozione dei soli residui adenopatici o delle aree linfatiche inizialmente coinvolte dalla malattia.*
4. *I risultati funzionali dello svuotamento selettivo sono documentati migliori di quelli dello svuotamento radicale modificato, ma possono comportare comunque un deficit (di grado variabile), rispetto alla situazione preoperatoria.*

## Bibliografia

1. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA; Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 May;134(5):536-8.
  2. Ferlito A; Robbins KT; Shah JP; Medina JE; Silver CE; Al-Tamimi S; Fagan JJ; Paleri V; Takes RP; Bradford CR; Devaney KO; Stoeckli SJ; Weber RS; Bradley PJ; Suárez C; Leemans CR; Coskun HH; Pitman KT; Shaha AR; de Bree R; Hartl DM; Haigentz M Jr; Rodrigo JP; Hamoir M; Khafif A; Langendijk JA; Owen RP; Sanabria A; Strojjan P; Vander Poorten V; Werner JA; Bieñ S; Woolgar JA; Zbären P; Betka J; Folz BJ; Genden EM; Talmi YP; Strome M; González Botas JH; Olofsson J; Kowalski LP; Holmes JD; Hisa Y; Rinaldo A. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* 2011; 33:445-50.
  3. Rouviere H. Lymphatic system of the head and neck. In Tobias MJ editor. *Anatomy of the human lymphatic system*. Ann Arbor: Edwards Brothers; 1938: p. 5-28.
  4. Werner JA, Dunne AA, Myers JN. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2003;25:322-32
  5. Fish UP, Sigel ME. Cervical lymphatic system as visualized by lymphography. *Ann Otol* 1964;73:870-82.
  6. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988;10:160-7.
  7. Brazilian Head Neck Cancer Study Group. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. *Am J Surg* 1998;176:422-7
  8. Brazilian Head Neck Cancer Study Group. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck* 1999;21:694-702.
  9. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 2000;22:380-5.
  10. Skolnik EM, Yee KF, Friedman M, Golden TA. The posterior triangle in radical neck surgery. *Arch Otolaryngol* 1976;102:1-4.
  11. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck Surg* 1990;12:197-203.
  12. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990;160:405-9
  13. Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1993;166:395-8
  14. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*;29:1446-9.
  15. Terrel JE, Welsh DE, Bradford CR, Chepeha DB, Esclamado ND, Kogikyan ND, et al. Pain, quality of life, and spinal accessory nerve status after neck dissection. *Laryngoscope* 2000;110:620-6.
  16. Coskun HH, Erisen L, Basut O. Selective neck dissection for clinical N0 neck in laryngeal cancer: is dissection of level IIB necessary? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:655-9.
-

17. Rogers SN, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Rinaldo A. Quality of life following neck dissection. *Acta Otolaryngol* 2004;124:231-6.
  18. Cappiello J, Piazza C, Giudice M, De Maria G, Nicolai P. Shoulder disability after different selective neck dissections (levels II-IV versus levels II-V): a comparative study. *Laryngoscope* 2005;115:259-63.
  19. Talmi YP, Rinaldo A, Robbins KT, Ferlito A. Why promote an educational process for separating level II into level IIA and IIB in neck dissection? *ORL J Otolaryngol Relat Spec* 2004;66:229-32 (Editorial).
  20. Silverman DA, El-Hajj M, Strome S, Esclamado RM. Prevalence of nodal metastases in the submuscular recess (level IIB) during selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:724-8.
  21. Koybasioglu A, Uslu S, Yilmaz M, Inal E, Ileri F, Asal K. Lymphatic metastasis to the supraretro spinal recess in laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:96-9.
  22. Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC, Teknos TN, Bradford PK, Sharma PK, et al. Functional assessment using Constant's Shoulder Scale after modified radical and selective neck dissection. *Head Neck* 2002;24:432-6.
  23. Pitman KT. Rationale for elective neck dissection. *Am L Otolaryngol* 2000;21:31-7.
  24. Leemans CR, Twari RM, van der Waal I, Snow GB. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993;71:452-6.
  25. Genden EM, ferlito A, Bradley PJ, Rinaldo A, Scully C. Neck disease and distant metastases. *Oral Oncol* 2003;39:207-12.
  26. Jesse RH, Barkley Jr HT, Lindberg RD, Fletcher GH. Cancer of the oral cavity. Is elective neck dissection beneficial? *Am J Surg* 1970;120:505-8.
  27. DeSanto LW, Beahrs OH, Holt JJ, O'Fallon WM. Neck dissection and combined therapy. Study effectiveness. *Arch Otolaryngol* 1985;111:366-70.
  28. Lim YC, Lee SY, Lim JY, et al. Management of contralateral N0 neck in tonsillar squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2005;115:1672-5.
  29. Leemans CR, Snow GB. Is selective neck dissection really as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tract? *Head Neck Surg* 1998;124:1042-4.
  30. Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1996;172:650-3.
  31. Chepeha DB, haff PT, Taylor RJ, Bradford CR, Teknos TN, Esclamado RM. Selective neck dissection for the treatment of neck metastases from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2002;112:434-8.
  32. Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head neck Surg* 2001;124:180-7.
  33. Schiefke F; Akdemir M; Weber A; Akdemir D; Singer S; Frerich B. Function, post-operative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck* 2009;31:503-12.
  34. Murer K; Huber GF; Haile SR; Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33:1260-4.
- 
-

35. Alvarez Amézaga J; Barbier Herrero L; Pijoan del Barrio JI; Martín Rodríguez JC; Romo Simón L; Genolla Subirats J; Ríos Altolaquirre G; de los Ríos A; Arteagoitia Calvo I; Landa Llona S; Arruti González JA; López Cedrún J; Santamaria Zuzua J. Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 May 01; Vol. 12 (3), pp. E235-43.
  36. Paleri V; Rees G; Arullendran P; Shoaib T; Krishnan S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 2005 Sep; Vol. 27 (9), pp. 739-47.
  37. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. DOI 10.1007/s00405-012-2320-0
  38. Ambrosch P, Freudenberg L, Kron M, Steiner W. Selective neck dissection in the management of squamous cell carcinoma of the upper digestive tract. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:329-35
  39. Lohuis PJ, Klop WM, Tan IB, van Den Brekel MW, Hilgers FJ, Balm AJ. Effectiveness of therapeutic (N1, N2) selective neck dissection (level II to V) in patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 2004;187:295-9.
  40. Medina JE; Byers RM. Supraomohyoid neck dissection: rationale, indications, and surgical technique. *Head Neck* 1989 Mar-Apr; Vol. 11 (2), pp. 111-22.
  41. Pellitteri PK; Robbins KT; Neuman T. Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status. *Head Neck* 1997;19:260-5.
  42. Andersen PE; Warren F; Spiro J; Burningham A; Wong R; Wax MK; Shah JP; Cohen JL. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1180-4.
  43. Muzaffar K. Therapeutic selective neck dissection: a 25-year review. *Laryngoscope* 2003; 113:1460-5.
  44. Shepard PM; Olson J; Harari PM; Levenson G; Hartig GK. Therapeutic selective neck dissection outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:741-6.
  45. Givi B; Linkov G; Patel SG; Wong RJ; Singh B; Boyle JO; Shaha AR; Shah JP; Kraus DH. Selective neck dissection in node-positive squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147:707-15.
  46. Hoyt BJ; Smith R; Smith A; Trites J; Taylor SM. IIb or not IIb: oncologic role of submuscular recess inclusion in selective neck dissections. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:689-93.
  47. Schmitz S; Machiels JP; Weynand B; Gregoire V; Hamoir M. Results of selective neck dissection in the primary management of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009 Mar; Vol. 266 (3), pp. 437-43.
  48. Santos AB; Cernea CR; Inoue M; Ferraz AR. Selective neck dissection for node-positive necks in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a word of caution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:79-81.
  49. Peters LJ; Goepfert H; Ang KK; Byers RM; Maor MH; Guillaumondegui O; Morrison WH; Weber RS; Garden AS; ; et. al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:3-11.
  50. Langendijk JA; Slotman BJ; van der Waal I; Doornaert P; Berkof J; Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 2005;104:1408-
-

51. Jonkman A; Kaanders JH; Terhaard CH; Hoebbers FJ; van den Ende PL; Wijers OB; Verhoef LC; de Jong MA; Leemans CR; Langendijk JA. Multicenter validation of **recursive partitioning** analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:119-2
  52. Bernier J; Domezge C; Ozsahin M; Matuszewska K; Lefèbvre JL; Greiner RH; Giralt J; Maingon P; Rolland F; Bolla M; Cognetti F; Bourhis J; Kirkpatrick A; van Glabbeke M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-52.
  53. Cooper JS; Zhang Q; Pajak TF; Forastiere AA; Jacobs J; Saxman SB; Kish JA; Kim HE; Cmelak AJ; Rotman M; Lustig R; Ensley JF; Thorstad W; Schultz CJ; Yom SS; Ang KK. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: post-operative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-205.
  54. de Bondt RB; Nelemans PJ; Hofman PA; Casselman JW; Kremer B; van Engelshoven JM; Beets-Tan RG. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007 Nov; Vol. 64 (2), pp. 266-72.
  55. Malone JP; Gerber MA; Vasireddy S, Hughes LF, Rao K, Shevlin B, Kuhn M, Collette D, Tennenhouse J, Robbins KT. Early prediction of response to chemoradiotherapy for head and neck cancer: reliability of restaging with combined positron emission tomography and computed tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1119-25.
  56. Robbins KT, Wong FSH, Kumar P et al. Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:670-5.
  57. Robbins KT, Doweck I, Vieira F, Effectiveness of superselective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:965-9.
  58. van der Putten L; van den Broek GB; de Bree R; van den Brekel MW; Balm AJ; Hoebbers FJ; Doornaert P; Leemans CR; Rasch CR. Effectiveness of salvage selective and modified radical neck dissection for regional pathologic lymphadenopathy after chemoradiation. *Head Neck* 2009;31:593-60.
  59. Hillel AT; Fakhry C; Pai SI; Williams MF; Blanco RG; Zinreich ES; Levine MA; Westra WH; Saunders JR; Ha PK. Selective versus comprehensive neck dissection after chemoradiation for advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141:737-42.
  60. Dhiwakar M; Robbins KT; Vieira F; Rao K; Malone J. Selective neck dissection as an early salvage intervention for clinically persistent nodal disease following chemoradiation. *Head Neck* 2012 Feb; Vol. 34 (2), pp. 188-93.
  61. Robbins KT; Dhiwakar M; Vieira F; Rao K; Malone J. Efficacy of super-selective neck dissection following chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2012;48:1185-9.
  62. Smeele LE, Leemans CR, Reid CB, et al. Neck dissection for advanced lymph node metastasis before definitive radiotherapy for primary carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2000;110:1210-4.
  63. Reddy AN, Eisele DW, Forastiere AA, et al. Neck dissection followed by radiotherapy or chemoradiotherapy for small primary oropharynx carcinoma with cervical metastases. *Laryngoscope* 2005;115:1196-200.
-

64. Cupino A, Axelrod R, Anne PR, Sidhu K, Lavarino J, Kung B, Rosen M; Keane W, Machtay M, Neck dissection followed by chemoradiotherapy for stage IV (N+) oropharynx cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:416-21;
  65. Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H, et al. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:950–6.
  66. Machtay M, Moughan A, Trotti AS, et al. Pretreatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):abstract5500.
  67. Brierley JD, Catton PA, O'Sullivan B, et al. Accuracy of recorded tumor, node, and metastasis stage in a comprehensive cancer center. *J Clin Oncol* 2002;20(2):413–9.
  68. Verschur HP, Keus RB, Hilgers FJ, et al. Preservation of function by radiotherapy of small primary carcinomas preceded by neck dissection for extensive nodal metastases of the head and neck. *Head Neck* 1996;18:277– 82.
- 
-



## PLANNED NECK DISSECTION?

V. MANCIOCCO, R. PELLINI, G. SPRIANO

Nel corso degli ultimi anni con sempre maggiore frequenza le neoplasie della testa e del collo ed in particolare quelle dell'orofaringe vengono sottoposte a trattamenti combinati chemio-radioterapici<sup>1,2</sup>. Con l'aumento dei protocolli radio-chemioterapici aumenta la quota di pazienti dove vi è la necessità di verificare la persistenza di malattia sia a livello del sito primario (T) che di quello linfonodale (N), al fine di valutare la possibilità di una chirurgia di recupero. La gestione delle metastasi linfonodali (N+) in tali pazienti si è evoluta negli ultimi anni<sup>3</sup>. Anche se chemioradioterapia definitiva è un trattamento efficace su T, la gestione ottimale del collo N+ dopo chemioradioterapia non è stata ben stabilita. In particolare per quanto attiene allo svuotamento linfonodale latero-cervicale i dati in letteratura sono molto contrastanti<sup>3,4,5,6,7,8,9</sup>.

In estrema sintesi, da una revisione sistematica dei dati della letteratura emerge che nei pazienti sottoposti a svuotamento latero-cervicale dopo trattamento chemioradioterapico concomitante per carcinomi orofaringei, la presenza di "residuo vitale" di malattia è stata riscontrata nel 20% dei casi con risposta clinico/radiologica completa e nel 40% con risposta clinico/radiologica incompleta, mentre vi era assenza di residuo vitale di malattia nell'80% dei pazienti con risposta completa e nel 60% di quelli con risposta incompleta<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14</sup>.

Tradizionalmente i pazienti con malattia linfonodale stadiata come N1 che mostrano al termine del trattamento chemio-radioterapico una risposta clinico-radiologica completa sia sul sito primario che sul collo, vengono osservati senza essere sottoposti a dissezione del collo.

Viceversa, la strategia terapeutica ottimale delle metastasi laterocervicali classificabili come N2-N3 pretrattamento e trattati con radiochemioterapia concomitante è tuttora argomento di discussione in letteratura.

Alcuni Autori suggeriscono di eseguire la dissezione del collo come parte integrante della strategia terapeutica indipendentemente dalla risposta al trattamento radio-chemioterapico<sup>4-5-6-7-8-9-10</sup> dal momento che la valutazione del collo radio-trattato è difficile, il tasso di controllo della radioterapia da sola è basso, e che la chirurgia riduce l'incidenza delle ricadute loco-regionali risultando meno efficace quando è eseguita come recupero per ricaduta clinica su N<sup>11,12,13,14,15</sup>.

L'opinione corrente è che la dissezione del collo "programmata" (planned neck dissection) migliori il controllo regionale nei pazienti con malattia

---

localmente avanzata (N2-N3), poichè è stato dimostrato che la combinazione di chirurgia e radioterapia ha migliorato significativamente i tassi di controllo regionale rispetto alla radioterapia o alla chirurgia usate come singole modalità di trattamento.

Tuttavia, negli ultimi anni nei pazienti con malattia iniziale N2-3, i tassi di risposta clinica completa raggiunta dopo chemioradioterapia combinata sono superiori a quelli del passato<sup>13,14,15</sup>. Questo probabilmente riflette sia una maggiore proporzione di carcinomi orofaringei papillomavirus umano (HPV) correlati<sup>16</sup>, sia il miglioramento nelle tecniche chemioradioterapiche. Inoltre, è stato riportato che tra i pazienti in cui è radiologicamente documentato un residuo di malattia su N solo una quota svilupperà la recidiva. Al tempo stesso, nuove modalità diagnostiche hanno offerto una maggiore precisione per l'individuazione di persistenza di malattia. In particolare la PET-TC offre un valore predittivo negativo per la persistenza di malattia nel collo di circa il 97%<sup>17,18</sup>. Tali dati preliminari sono stati utilizzati per sostenere l'osservazione che la dissezione elettiva del collo, finalizzata ad ottimizzare il controllo regionale di malattia, dovrebbe essere eseguita solo nei pazienti con meno di una risposta completa dopo radiochemioterapia. Mentre i pazienti che hanno raggiunto una risposta completa non dovrebbero essere sottoposti a dissezioni del collo post-trattamento. Lo svuotamento sistematico del collo dopo trattamento radiochemioterapico aggiunge morbilità significativa al trattamento stesso (17%-35% di complicanze) e pertanto dovrebbe essere evitato in caso di assenza di residuo di malattia<sup>19,20</sup>. Appare pertanto che sia sufficiente uno stretto follow-up nei pazienti con collo radiologicamente N0 dopo trattamento, dal momento che la prognosi non migliora con lo svuotamento del collo, intervento che peraltro appare gravato da maggiore incidenza di complicanze.

Fatte tali premesse, appare chiaro il ruolo chiave che le attuali metodiche di imaging a nostra disposizione, rivestano al fine di valutare la risposta di un trattamento radiochemioterapico concomitante. Il loro corretto timing e la loro corretta interpretazione hanno il compito di identificare i pazienti che beneficeranno di una dissezione del collo, risparmiando quelli già "sterilizzati" dal trattamento stesso.

Le tecniche di imaging che abbiamo a disposizione per la valutazione del residuo linfonodale in pazienti affetti da neoplasie orofaringee trattati con chemioradioterapia concomitante, sono di tipo morfologico (ecotomografia, tomografia assiale computerizzata e risonanza magnetica nucleare) e di tipo metabolico (PET con fluorodesossiglucosio) e RMN con diffusione. L'ecotomografia di solito è la prima tecnica di imaging che viene impiegata nella valutazione dei linfonodi del collo; l'esame può essere completato con una valutazione eco-color-doppler che fornisce informazione sulla vascolarizzazione del linfonodo. A livello dei linfonodi del collo l'ecografia ha una elevata sensibilità, ma una bassa specificità, che migliora con lo studio eco-doppler e che diventa molto alta quando all'ecografia si associa a biopsia con ago sottile<sup>20,21,22</sup>.

---

La Tomografia Assiale Computerizzata è una metodica che spesso viene utilizzata nella valutazione della neoplasia primitiva e di conseguenza nella stadiazione linfonodale. Oggi si ricorre all'utilizzo di apparecchiature multidetettore con spessori di strato di 3 mm e campo di studio che si estende dalla base cranica alle clavicole, in modo da poter studiare indipendentemente dalla sede della neoplasia primitiva tutte le stazioni linfonodali; lo studio deve essere completato con l'impiego di mezzo di contrasto per via endovenosa. Rispetto all'ecotomografia la TAC fornisce indicazioni su dimensioni, morfologia e soprattutto presenza o assenza di aree di necrosi nel contesto del linfonodo, elemento quest'ultimo che quando presente è altamente predittivo di linfonodo patologico<sup>23,24</sup>.

La RM oggi è la tecnica di scelta nello studio delle neoplasie della testa e del collo, fornendo informazioni sia sulla stadiazione del tumore primitivo che dei linfonodi. L'elevata risoluzione di contrasto e la multiplanarietà permettono un'ottimale valutazione di tutte le stazioni linfonodali, in particolare impiegando sequenze che sopprimono il segnale del tessuto adiposo (sequenze fat-suppressed). È auspicabile l'impiego di magneti superconduttivi ad alta intensità di campo; l'esame consta di sequenze T1, T2 pesate e di sequenze che sopprimono il segnale del tessuto adiposo, particolarmente rappresentato a livello del collo; inoltre con l'impiego di mdc si possono evidenziare aree di necrosi. La RM come la TC fornisce sufficienti informazioni su sede, dimensioni, morfologia e presenza o assenza di necrosi ed appare superiore rispetto alla TC nel definire la presenza di eventuali segni di rottura capsulare, che unitamente alla necrosi, rappresentano ulteriori elementi che permettono di classificare il linfonodo come patologico<sup>25</sup>.

Relativamente al rilievo della necrosi, da uno studio condotto da King A.D. e coll. è emerso che l'accuratezza, la sensibilità e la specificità della TC, della RM e della ecotomografia è risultata essere rispettivamente del 91%, 92% e 93% per la TC; del 91%, 93%, 89% per la RM; e del 85%, 77% e 93% per l'ecotomografia<sup>25</sup>. In una recente review di De Bondt e coll.<sup>20</sup> che ha posto a confronto tutte le metodiche nella stadiazione dei linfonodi, compresa l'ecotomografia con agoaspirato, quest'ultima è risultata essere la tecnica che offre una maggior accuratezza diagnostica compresa tra 97-100%<sup>26,27,28,29</sup>.

Altra tecnica che può essere impiegata nella valutazione dei linfonodi è la PET<sup>30,31,32,33</sup>. È questa una metodica diagnostica di medicina nucleare che si basa sull'impiego e sulla rilevazione di traccianti marcati con isotopi positroni-emittenti prodotti da ciclotroni compatti ad uso medico. Possono essere impiegati diversi traccianti, ma il radiofarmaco maggiormente utilizzato è il Fluoro-desossi-glucosio (FDG) marcato con Fluoro-18 (FDG F-18), un analogo del glucosio, che permette di valutare il metabolismo glucidico. È noto come il tessuto neoplastico in rapida crescita utilizzi il glucosio come substrato a fini energetici, pertanto l'impiego di tale radiofarmaco permette di indagare il metabolismo glucidico del tessuto neoplastico in

---

vivo ed in modo non invasivo. Lo studio PET, complementare ad indagini morfo-anatomiche, consente la caratterizzazione metabolica delle lesioni, diagnosticate o non, con le metodiche tradizionali. L'esame è condotto con tecnica Total Body e permette l'identificazione anche di lesioni neoplastiche a distanza dalla sede primitiva con un potere di risoluzione il cui limite è di circa 5-7 mm., pertanto lesioni inferiori a tale dimensione non vengono rilevate. Altro limite della PET è la precisa localizzazione anatomica delle lesioni; ciò ha spinto la ricerca ad ottenere apparecchiature che permettessero di fondere le informazioni metaboliche ottenute con la PET con quelle morfologiche ottenute con la TC o la RM, con lo scopo di avere un ulteriore aumento dell'accuratezza diagnostica. L'esigenza infatti di interpretare con precisione i dati metabolici forniti dalla PET, comporta in alcuni casi la necessità di tener conto dei dati anatomici ottenuti con le indagini TC o RM, che tuttavia non sempre sono disponibili e talvolta non sono adeguate per un preciso confronto. La disponibilità di immagini di fusione metaboliche ed anatomiche aumenta in modo decisivo la capacità di una precisa localizzazione delle lesioni e quindi di una loro corretta descrizione ed interpretazione. E' nata così la PET-TC, che unisce la elevata sensibilità dei dati metabolici con la precisione della definizione anatomica dei dati TC; la tecnica può essere impiegata nella stadiazione delle neoplasie in fase di pre-trattamento, post-trattamento o follow-up. Nella valutazione dei linfonodi del collo, ed in particolare per quanto attiene alla fase di stadiazione, la PET-TC ha mostrato in un recente lavoro di Jeong HS e coll.<sup>34</sup> una sensibilità del 91%, una specificità del 98,9% ed una accuratezza del 97,1%. Nel collo clinicamente N0, l'applicazione della PET-TC è invece limitata dalla bassa sensibilità per la difficoltà nell'evidenziare piccole metastasi<sup>35</sup>; in due recenti lavori di Krabbe e coll.<sup>36</sup>, e di Schoder e coll.<sup>37</sup>, la sensibilità è risultata essere rispettivamente del 50% e del 67% e la specificità del 97% e del 95%.

Nei pazienti con collo clinicamente N0 o nei pazienti con collo N1 pre-trattamento, dove la risposta clinica risulta incompleta si ricorre allo svuotamento, se completa il paziente viene sottoposto a follow-up. Nei pazienti con collo N2 o N3 pre-trattamento, se la risposta clinica è incompleta si ricorre allo svuotamento, se completa le opinioni appaiono controverse. Alcuni autori, infatti, sostengono che lo svuotamento non sia necessario, mentre altri autori sono favorevoli allo svuotamento del collo<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>.

Riteniamo che attualmente le tecniche imaging disponibili singolarmente considerate, non sono in grado di identificare con certezza l'eventuale residuo subclinico di malattia nel collo, in quei pazienti che abbiano avuto una risposta completa al trattamento radiochemioterapico.

Nella valutazione della risposta al trattamento, l'elevato valore predittivo negativo della 18F-FDG PET-CT, effettuata almeno 12 settimane dopo la fine del trattamento radio-chemioterapico, consente di evitare in molti pazienti inutili procedure diagnostiche invasive nonché la dissezione del collo, con conseguente significativo impatto clinico. D'altra parte, in questa

---

fase il basso valore predittivo positivo della metodica, causato dai possibili falsi positivi secondari alla concomitante flogosi post-attinica, deve essere tenuto in particolare considerazione prima di prendere una decisione clinica. Dati controversi sono attualmente disponibili sul ruolo dell'imaging PET durante il trattamento radio-chemioterapico.

L'obiettivo è stato quello di identificare un iter diagnostico, mediante tecniche di imaging, che permetta di selezionare i pazienti che necessitano di uno svuotamento latero-cervicale risparmiando quelli già sterilizzati dalla radio-chemioterapia. Per tale motivo è stata valutata l'accuratezza, la specificità, la sensibilità, il valore predittivo positivo (PPV) e negativo (NPV) della RM e della PET-TC, nella valutazione dei linfonodi in pazienti sottoposti a trattamento di chemio-radioterapia per neoplasie primitive della testa e del collo, correlando i risultati con quelli istologici dopo svuotamento latero-cervicale.

Nel Nostro Istituto sono stati studiati 26 pazienti, 18 maschi e 8 femmine di età compresa tra 32 e 70 anni, affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringee Tutte le lesioni primitive (T stage), sono state sottoposte a biopsia prima del trattamento, al fine di ottenerne una definizione istologica classificando sia il T che l'N secondo i criteri del TNM. Nessun paziente presentava uno stadio clinico N1 all'esordio; 3 pazienti sono stati classificati come N2a, 16 pazienti come N2b, 2 pazienti come N2c e 5 pazienti come N3; Tutti i pazienti sono stati trattati con radio chemioterapia concomitante La radioterapia è stata eseguita con tecnica di irradiazione ad intensità modulata (IMRT) con dose di 70 Gy per le regioni con malattia macroscopica sia su T che su N; con dose di 60 Gy per i linfonodi con alto rischio di presenza di malattia microscopica; e di 54 Gy per i linfonodi a più basso rischio.

Il trattamento chemioterapico concomitante ha previsto l'impiego del Cisplatino alla dose di 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni.

La valutazione della risposta è stata eseguita dopo 12 settimane dalla fine del trattamento radio-chemioterapico mediante esame di Risonanza Magnetica con somministrazione endovenosa di mdc, e PET-TC con 18-Fluori-Dessossi-Glucosio (FDG).

La RM è stata eseguita con apparecchiatura superconduttiva da 0,5 Tesla, con bobina neck-coil e spessori di strato di 5 mm., con campo di vista compreso tra la base cranica e la clavicola; lo studio è stato eseguito con tecnica Spin-Echo (SE) e sequenze T1, T2 pesate e con sequenze che sopprimono il segnale del tessuto adiposo (fat-suppressed) T2 pesate, secondo orientamenti assiali (T1, T2 e fat-suppressed) e coronali (sequenze T1 pesate); dopo infusione di mdc (Gadolinio-DTPA) alla dose di 0,2 mmol./kg, sono state eseguite sequenze SE T1 e sequenze SE fat-suppressed T1 pesate secondo orientamenti assiali, e sequenze SE T1 pesate secondo orientamenti coronali e sagittali. La PET-TC è stata eseguita impiegando una TC multistrato da 16 strati, con scansione total-body, con tecnica spirale e spessori di strato di 5 mm. Dopo la scan-

---

---

sione TC veniva somministrato per via endovenosa il tracciante 18-Fluori-Desossi-Glucosio alla dose di 370 MBq. La coregistrazione dei dati TC e PET veniva eseguita su una consolle dedicata. E' stato inoltre calcolato lo standard uptake values (SUV) che corrisponde al rapporto tra l'attività media calcolata in MBq/ml attraverso una ROI e la dose totale iniettata (MBq/peso corporeo hg). Il cut-off del SUV impiegato in tale studio è stato di 3.5.

I criteri radiologici impiegati per la valutazione della risposta con RM sono stati:

- dimensioni del linfonodo;
- morfologia;
- caratteristiche di segnale del linfonodo nelle sequenze T1,
- T2 pesate e fat-suppressed T2 pesate;
- assenza o presenza di potenziamento dopo infusione di mdc.

Relativamente alla PET-TC è stata valutata l'assenza o la presenza di captazione al FDG e calcolato lo Standard Uptake Value (SUV).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a panendoscopia con biopsia sul sito del tumore primitivo. Lo svuotamento latero-cervicale è stato eseguito in tutti i pazienti indipendentemente dalla risposta clinico-radiologica immediatamente dopo la fine degli esami clinici (dopo un massimo di 7 giorni). L'esame anatomico-patologico sui linfonodi è stato in alcuni casi completato con analisi di immunoistochimica. La concordanza tra i rilievi della RM, della PET-TC e quelli istologici sono stati ottenuti impiegando il coefficiente K di Cohen. Per la RM e la PET-TC, è stata valutata la sensibilità, la specificità, l'accuratezza, il valore predittivo positivo (PPV) ed il valore predittivo negativo (NPV) rispetto ai dati istologici. Le risposte degli esami della RM e della PET-TC sono state fornite separatamente da un radiologo e da un medico-nucleare specializzato nello studio delle neoplasie testa-collo, mentre le risposte degli esami istologici da un anatomico-patologo, anch'egli dedicato alla valutazione delle medesime neoplasie.

All'esame istologico 13 pazienti presentavano linfonodi patologici, mentre 13 sono risultati negativi. Da un punto di vista dimensionale tutti i linfonodi con diametro inferiore ai 10 mm. (10 casi) sono risultati negativi all'esame istologico e correttamente classificati dalla RM e dalla PET-TC in 9 casi. In un solo paziente con tumefazione patologica al livello II prima del trattamento si è osservata negatività di tale linfonodo, ma all'esame istologico è risultato positivo un linfonodo del IV livello omolateralmente non dimostrato con nessuna tecnica di imaging. Tra i 10 e i 15 mm. su 3 casi, 2 sono risultati patologici con dimensioni di circa 12 e 15 mm.; tali formazioni linfonodali sono state erroneamente considerate come non patologiche alla PET-TC (falsi negativi) mentre con la RM un caso è stato correttamente classificato mentre l'altro è stato erroneamente considerato come negativo (falso negativo); nel restante paziente con linfonodo residuo di circa 12 mm. non patologico, sia con RM che con PET-TC è stato

---

correttamente classificato. Per i linfonodi di dimensioni comprese tra 15 e 20 mm. (7 casi), 5 sono risultati patologici alla istologia; tra questi 4 sono stati correttamente classificati con la PET-TC, mentre uno di circa 18 mm. è stato classificato erroneamente non patologico (falso negativo); con RM 4 sono stati correttamente classificati mentre uno è stato considerato erroneamente non patologico (18 mm.). Nei 2 casi risultati non patologici di 17 e 20 mm., ambedue sono stati correttamente classificati con la PET-TC ed erroneamente considerati patologici alla RM (falsi positivi).

Per i linfonodi tra 20 e 25 mm. (1 caso di 22 mm.) PET-TC ed RM hanno classificato correttamente tale linfonodo risultato non patologico alla istologia.

Per i linfonodi tra 25 e 30 mm., (5 casi), tutti sono risultati patologici all'esame istologico; in questi pazienti la RM ha correttamente classificato tutti i casi, mentre uno solo è stato correttamente considerato patologico alla PET-TC; gli altri 4 casi sono stati considerati non patologici e quindi erroneamente classificati (falsi negativi). Tra questi 5 casi, in 2 casi il residuo cellulare era in un focolaio di 1 mm. nel contesto della capsula del linfonodo.

In relazione alle caratteristiche di RM, segnale e potenziamento dopo mdc, tra tutti i pazienti con residui linfonodali superiori ai 10 mm. (15 casi) in 10 casi il segnale era in accordo con il rilievo istologico; 2 casi, con iposegnale in T1, T2 e nelle sequenze fat-suppressed T2 e senza potenziamento dopo somministrazione di mdc, considerati non patologici alla RM sono risultati alla istologia patologici; 3 casi, con segnale ipointenso in T1 ed iperintenso nelle sequenze T2 ed in quelle fat-suppressed T2 e con potenziamento dopo mdc, classificati con RM come linfonodi patologici sono risultati privi di cellule neoplastiche alla istologia e pertanto non patologici. La RM ha mostrato una sensibilità, una specificità, una accuratezza, un valore predittivo positivo ed un valore predittivo negativo del 76,6%. La PET-TC ha mostrato una sensibilità del 38,5%, una specificità del 100%, un'accuratezza del 69,2%, con un valore predittivo positivo del 100% ed un valore predittivo negativo del 61,9%.

In letteratura sono riportate diverse esperienze di valutazione post-trattamento sia con tecniche di imaging morfologico quali la TC o la RM, sia con tecniche metaboliche quali la PET o la PET-TC<sup>25,26,27,28,29,30,31</sup>. Ma molti di questi studi, valutano i risultati utilizzando come gold standard il follow-up o nelle tumefazioni linfonodali sospette, i risultati dell'agoaspirato. Nel nostro lavoro tutti i pazienti studiati sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, indipendentemente dai risultati clinici e di imaging, pertanto il gold standard era rappresentato dai dati istologici. Dalla nostra esperienza è emerso come la RM abbia dimostrato maggiore accuratezza diagnostica rispetto alla PET-TC (76,6% versus 69,2%). L'imaging metabolico ha mostrato una specificità del 100% con valore predittivo positivo del 100% a fronte di una bassa sensibilità pari al 38,5% con valore predittivo negativo del 61,9% a riprova che quando la PET-TC è risultata positiva vi

---

era sempre residuo neoplastico. Questi dati appaiono in accordo con un precedente studio nel quale la PET mostrava una sensibilità del 45% ed una specificità del 100%<sup>34</sup>, mentre appare in disaccordo con altri studi, che hanno dimostrato al contrario un elevato valore predittivo negativo a fronte di un valore predittivo positivo più basso<sup>38,39,40,41</sup>. Dall'analisi dei nostri dati emerge tuttavia che dei 5 casi, che presentavano dimensioni di circa 30 mm., risultati negativi alla PET-TC, in realtà 2 casi mostravano focolai di micro-metastasi nel contesto del linfonodo di circa 1 mm., sotto la soglia di visibilità sia della RM che della PET-TC; tali pazienti erano stati considerati positivi alla RM per le caratteristiche di segnale del linfonodo. La bassa sensibilità della PET-TC potrebbe essere spiegata sia con il più basso potere di risoluzione della metodica, rispetto alla RM, che oscilla tra i 5 ed i 7 mm., sia con l'elevata quota di necrosi che caratterizza il residuo linfonodale, necrosi questa di tipo caseoso, che potrebbe mascherare la presenza di focolai neoplastici. Altro limite della PET-TC è quello che l'esame deve essere eseguito ad almeno 12 settimane dalla fine del trattamento CHT-RT per evitare falsi positivi legati alla sovrapposizione di fenomeni di tipo infiammatorio post-trattamento.

L'intensità di segnale del linfonodo alla RM, unitamente all'assenza di potenziamento dopo mdc, può essere considerato un elemento che può indirizzare la diagnosi, in quanto anche in residui linfonodali di dimensioni superiori ai 25 mm. e pertanto sospetti per residuo neoplastico, il segnale elevato in T1 e basso nelle sequenze T2 ed in quelle fat-suppressed T2 pesate è correlabile con presenza di necrosi caseosa spesso in assenza di cellule neoplastiche. Relativamente alle dimensioni, dal nostro studio è emerso come i residui linfonodali inferiori al cm. siano risultati tutti negativi, mentre quelli di circa 30 mm. tutti positivi, sebbene in 2 casi per microaggregati di cellule neoplastiche; per i linfonodi tra i 10mm. ed i 25 mm. le dimensioni del residuo non sono risultate discriminanti alla RM, in quanto in questa fascia maggiori sono stati gli errori di classificazione. In ogni caso il residuo linfonodale è risultato essere sempre localizzato nel livello di esordio suggerendo che lo svuotamento selettivo o limitato (1-2 livelli) è corretto anche ai fini di ridurre la morbidità chirurgica meta radio chemioterapica.

## CONCLUSIONI

Dal nostro studio emerge come la RM sia una tecnica affidabile nella valutazione di pazienti con neoplasia testa-collo sottoposti a trattamento CHT-RT. Le dimensioni e la morfologia del linfonodo, elementi importanti nella classificazione pre-trattamento, non appaiono discriminanti nella valutazione post-trattamento, sebbene residui inferiori a 10 mm. siano risultati sempre negativi e superiori a 25 mm. sempre positivi; l'intensità di segnale in RM è un'altro elemento che può aiutarci nella classificazione dei linfonodi.

---

La PET-TC ha mostrato elevata specificità a fronte di una bassa sensibilità risultando globalmente un'accuratezza diagnostica inferiore alla RM. Le prospettive future di questo studio prevedono un reclutamento di un maggior numero di pazienti per ottenere dati statisticamente significativi nell'applicazione di nuove tecniche di imaging in RM, quali quelle della Diffusione, che secondo alcuni recenti studi<sup>28,29</sup> sarebbe in grado di differenziare i linfonodi infiammatori da quelle neoplastici potendo fornire indicazioni utili anche in una fase di valutazione post-trattamento più precoce rispetto a quella della PET-TC<sup>31</sup>. Alla luce di tali risultati, in caso di risposta clinica e radiologica completa la dissezione del collo può essere omessa; se uno solo degli esami post-trattamento radiochemioterapico (clinico, RMN, PET) risulta positivo per residuo neoplastico la dissezione del collo è auspicabile. Lo svuotamento selettivo è la procedura chirurgica più corretta.

**keypoints**

- *RMN affidabile nella rivalutazione linfonodale: importanti dimensioni, morfologia, intensità di segnale*
  - *PET-TC accuratezza diagnostica <RMN*
  - *svuotamento planned può essere omesso se risposta completa clinica e radiologica*
  - *svuotamento planned da eseguire se uno degli esami (clinico, RMN, PET) è positivo*
  - *procedura indicata: svuotamento selettivo*
- 
-

**BIBLIOGRAFIA**

1. May JT, Rao N, Sabater RD, Boutrid H, Caudell JJ, Merchant F, Han G, Padhya TA, McCaffrey JC, Tanvetyanon T, Deconti R, Kish J, McCaffrey TV, Trotti A. Intensity-modulated radiation therapy as primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma *Head Neck*. 2013
  2. Wendt TG., Grabenbauer GG., Rodel CM., et al.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multi-center study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1318-1324.
  3. Garg M, Beitler JJ. Controversies in management of the neck in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2004 Feb;5(1):35-40.
  4. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ et al. Neck dissection after twice-a-day radiotherapy: morbidity and recurrence rates. *Head Neck* 1989, 11:400-404.
  5. Mendenhall WM, Villaret DB, Amdur RJ et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2002 Nov;24(11):1012-8.
  6. Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H et al. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy: the feasibility of selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Aug;126(8):950-6.
  7. McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2–N3 squamous cell head and neck cancer *Head Neck* 2003, 25:791-798.
  8. Argiris A, Stenson KM, Brockstein BE, et al. Neck dissection in the combined-modality therapy of patients with locoregionally advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2004, 26:447-455
  9. Wang SJ, Wang MB, Yip H, Calcaterra TC . Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases. *Laryngoscope* 2000 Nov;110(11):1794-7.
  10. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, Fisher SR, Clough RL, Downey MA, Scher RL: Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58:1418-1423.
  11. Robbins KT, Wong FSH, Kumar P, Hartsell WF, Vieira F, Mullins B, Barry Niell H: Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999, 125:670-675.
  12. Leon X, Quer M, Orus C, et al. Treatment of neck nodes after induction chemotherapy in patients with primary advanced tumours. *Eur Arch Otolaryngol*, 2000, 257(9):521-5.
  13. Johnson CR, Silverman LN, Clay LB, Schmidt-Ullrich R. Radiotherapeutic management of bulky cervical lymphadenopathy in squamous cell carcinoma of the head and neck: is postradiotherapy neck dissection necessary? *Radiat Oncol Investig* 1998;6(1):52-7
  14. Narayan K, Crane CH, Kleid S, Hughes PG, Peters LJ: Planned neck dissection as an adjunct to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: For some or for all? *Head Neck* 1999, 21:606-613
  15. Weisman RA, Christen RD, Jones VE, et al. Observations on control of N2 and N3 neck disease in squamous cell carcinoma of the head and neck by intra-arterial chemoradiation. *Laryngoscope*. 1998, 108(6):800-5.
-

16. Broglie MA, Soltermann A, Rohrbach D, Haile SR, Pawlita M, Studer G, Huber GF, Moch H, Stoeckli SJ Impact of p16, p53, smoking, and alcohol on survival in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary intensity-modulated chemoradiation. *Head Neck*. 2013 Mar 18.
  17. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck*. 2005 Mar;27(3):175-81.
  18. 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 Nov 15;63(4):991-9.
  19. Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ et al. Lavertu P et al. Comparison of surgical complications after organ-preservation Arch Otolaryngol Head Neck Surg.1998 Apr;124(4):401-6. 1998.
  20. Pellini R, Mercante G, Marchese C, Terenzi V, Sperduti I, Manciocco V, Ruscito P, Cristalli G, Marchesi P, Pichi B, Spriano G. Predictive factors for postoperative wound complications after neck dissection. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013 Feb;33(1):16-22
  21. De Bondt RBJ., Nelemans PJ., Hofman PMA., Casselman JW., Kremer B., van Engelshoven JMA., Beets-Tan RGH.: Detection of lymph node metastasis in head and neck cancer: A meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *EJR* 2007; 64 (2): 266-272.
  22. Danninger R., Posawetz W., Humer U., Stammberger H., Jakse R.: Ultrasound investigation of cervical lymph node metastases; conception and results of a histopathological exploration. *Laryngorhinootologie* 1999; 78 (3): 144-149.Knappe M., Louw M., Gregor RT.: Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126 (9): 1091-1096. ation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer.
  23. Hamilton JD, Ahmed S, Sandulache VC, Daram SP, Ow TJ, Skinner HD, Rao A, Ginsberg LE, Kumar AJ, Myers JN. Improving Imaging Diagnosis of Persistent Nodal Metastases after Definitive Therapy for Oropharyngeal Carcinoma: Specific Signs for CT and Best Performance of Combined Criteria. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]
  24. Carvalho P., Baldwin D., Carter R., Parsons C.: Accuracy of CT in detecting squamous carcinoma metastases in cervical lymph nodes. *Clin Radiol* 1991; 44 (2): 79-81. 12
  25. King AD., Tse GM., Yuen EH., To EW., Vlantis AC., Zee B., Chan AB., van Hasselt AC., Ahuja AT.: Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes. *Eur J Radiol*. 2004; 52 (3): 264-270.
  26. King AD., Ahujia AT., Yeung DK., Fong DK., Lee KI., Tse GM.: Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2007; 245 (3): 806-13.
  27. Abdel Razek AA., Soliman NY., Elkhamary MK., Tawfik A.: Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol*. 2006; 16 (7): 1468-1477.
  28. Maeda M., Kato H., Sakuma H., Maier SE., Takeda K.: Usefulness of the apparent diffusion coefficient in line scan diffusion-weighted imaging for distinguishing between squamous cell carcinomas and malignant lymphomas of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26 (5): 1186-92.
  29. Vandecaveye V., Keyzer FD., Nuyts S., Deraedt K., Dirix P., Hamaekers P., Poorten VV., Delaere P., Hermass R.: Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: Correlation between radiologic and hystopathologic findings. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2007; 67 (4): 960-971.
- 
-

30. McCollum AD, Burrell SC, Haddad RI, et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose to predict pathologic response after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck*. 2004 Oct; 26(10):890-6.
  31. Rogers JW, Greven KM, McGuirt WF et al. Can post-RT neck dissection be omitted for patients with head-and-neck cancer who have a negative PET scan after definitive radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 1;58(3):694-7.
  32. Connell CA., Corry J., Milner AD., et al.: Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29 (11): 986-995.
  33. Jeong HS., Baek CH., et al.: Use of integrated (18)F-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 (3): 203-210.
  34. Murakami R., Uozumi H., 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 (2): 377-382.
  35. Krabbe C., Pruijm J., van der Laan BF., van der Wal JE., Gravendeel JP., Roodenburg JL.: FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol*. 2008; 13 (2): 81-88.
  36. Schoder H., Carlson DL., Kraus DH., Stambuk HE., Gonen M., Erdi YE., Young HW., Huvos AG., Shah JP., Larson SM., Wong RJ.: 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006; 47 (5): 755-762.
  37. Brkovich VS., Miller FR., Karnad AB., Hussey DH., McGulf HS., Otto RA.: The role of positron Emission Tomography scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2006; 116 (6): 855-858.
  38. Yao M., Smith RB., Graham MM., Hottman HT., Tan H., Funk GF., Graham SM., Chang K., Dornfeld KJ., Menda Y., Buatti JM.: The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 63 (4): 991-999.
  39. Porceddu SV., Jarmolowski E., Hicks RJ., et al.: Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27 (3): 175-181.
  40. Gourin CG., Williams HT., et al.: Utility of positron emission tomography-computed tomography in identification of residual nodal disease after chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope* 2006; 116 (5): 705-710.
- 
-

# GESTIONE TOSSICITÀ ACUTE E CRONICHE, TERAPIE DI SUPPORTO, RIABILITAZIONE DELLA DEGLUTIZIONE

M. PIEMONTE, M.G. RUGIU

## INTRODUZIONE

Le sequele funzionali del trattamento del carcinoma dell'orofaringe sono la diretta conseguenza del coinvolgimento nella malattia di strutture anatomiche intimamente coinvolte in funzioni vitali essenziali, rappresentate da respirazione, fonazione, deglutizione, ma anche masticazione, gusto, aspetto estetico, ecc. La compromissione di queste funzioni incide inevitabilmente sul recupero individuale e sociale, con pesanti ripercussioni sulla qualità di vita (QdV) residua del paziente stesso<sup>1</sup>. Le alterazioni funzionali in molti casi sono già presenti prima dell'inizio del trattamento: almeno un terzo dei pazienti affetti da carcinoma dell'orofaringe presenta disfagia alla diagnosi<sup>2,3</sup>, e una percentuale di poco inferiore presenta aspirazione evidenziabile strumentalmente<sup>4</sup>.

La chirurgia, specie nelle forme localmente avanzate, è gravata nella maggior parte dei casi da sequele funzionali rilevanti nonostante il progressivo affinamento delle tecniche ricostruttive, che hanno portato ad un significativo miglioramento nel ripristino delle perdite di sostanza e nel conseguente recupero morfo-funzionale<sup>5</sup>. La necessità nella maggior parte dei casi di sottoporre i pazienti a radio/radiochemioterapia adiuvante post-operatoria contribuisce ulteriormente ad aggravare le conseguenze funzionali del trattamento. Tuttavia anche i protocolli integrati radio-chemioterapici, con piani di trattamento differenti per modalità e grado di tossicità, sono gravati da sequele sia immediate che tardive che interferiscono spesso in modo rilevante con funzioni vitali, quali in primo luogo la deglutizione.

La valutazione in letteratura dei dati riguardanti i risultati funzionali del trattamento dei carcinomi testa-collo in generale e dell'orofaringe in particolare è complessa e di non univoca interpretazione. La maggior parte delle pubblicazioni infatti presenta i risultati di casistiche limitate nel numero dei pazienti studiati e disomogenee per quanto riguarda sia stadio e sede della malattia che tipo di trattamento. Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, manca ancora a tutt'oggi una classificazione universalmente accettata dei difetti anatomici che consenta un raggruppa-

---

	Strumenti soggettivi	Strumenti oggettivi
Deglutizione	Questionari: MDADI (7) PSS-H&N (8) EORTC QLQ C-30 (9) FACT-H&N (8)	Videofluoroscopia Videoesndoscopia
Funzione fono- articolatoria	VHI (10) Questionari: EORTC QLQ H&N35 (9) FACT-H&N (8) V-RQol (11) PSS-H&N (8)	Videostroboscopia Spettrografia Analisi elettroacustica multidimensionale Scala GIRBAS (12) Test di intelligibilità (valutazione percettiva da ascoltatori più o meno esperti) <ul style="list-style-type: none"> <li>• parole singole</li> <li>• frasi</li> <li>• testo complesso</li> <li>• campioni di linguaggio corrente</li> </ul> Es. F-LTOAC (13)
<small>MDADI: MD Anderson Dysphagia Inventory ; PSS-H&amp;N: Performance Status Scale for Head and Neck ; EORTC QLQ C-30: European Organization for Research and Treatment of Cancer global Q30 and Head and neck ; FACT-H&amp;N: Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck Module; VHI: Voice Handicap Index ; V-RQol: Voice-Related Quality of Life; GIRBAS: grade, instability, roughness, breathiness, asthenia, strain scale; F-LTOAC: Fisher Logemann Test of Articulation Competence.</small>		

**Tab. 1:** Metodiche di valutazione della funzione deglutitoria e fono-articolatoria

mento dei pazienti in gruppi omogenei, restando ancora la più valida e più comunemente utilizzata, sebbene complessa, quella di Urken proposta nel 1991<sup>6</sup>. Manca inoltre una metodologia univoca per la valutazione dei risultati funzionali, sia per quanto riguarda la funzione fono-articolatoria che la deglutizione. A questo proposito va sottolineato che la metodica ideale di valutazione di queste funzioni dovrebbe essere multimodale, prevedere cioè l'utilizzazione affiancata di strumenti di valutazione soggettivi, essenzialmente questionari specifici, e oggettivi basati sull'applicazione di esami strumentali (Tab. 1). Infine molti degli studi pubblicati fondamentale sull'argomento sono gravati da un "bias" di risultato, legato alla maggior probabilità che i pazienti con "outcomes" funzionali scadenti escano dagli studi longitudinali, determinando al momento della valutazione dei risultati una sottostima delle reali conseguenze funzionali dei trattamenti.

## SEQUELE DEI TRATTAMENTI CHIRURGICI

Il trattamento chirurgico dei tumori dell'orofaringe presenta ricadute importanti sulle funzioni fono-articolatoria e deglutitoria, ma anche su respirazione, con necessità di tracheotomia (la cui durata di permanenza è variabile da caso a caso), capacità masticatoria, aspetto estetico.

Il grado e le caratteristiche delle sequele dipendono da molteplici fattori:

- estensione e localizzazione della resezione, se questa interessa una o più sottosedimenti e/o è estesa a regioni anatomiche confinanti (cavo orale, ipofaringe, strutture ossee, in particolare mandibola e mascellare) e se coinvolge strutture nervose sia motorie che sensitive, con possibile interruzione di archi riflessi<sup>14</sup>, associazione o meno di svuotamento laterocervicale e di che tipo (radicale o selettivo, mono o bilaterale);
- modalità di chiusura della breccia chirurgica, chiusura diretta versus impiego di lembi peduncolati o microvascolari;
- fattori generali, quali età, performance status, comorbidità, stato psicologico, condizioni sociali e familiari.

Per quanto riguarda specificatamente la funzione fono-articolatoria, le conseguenze della chirurgia dei tumori dell'orofaringe si manifestano essenzialmente a due livelli:

- il primo riguarda le modificazioni del timbro vocale conseguenti alla variazione di forma del vocal tract, la più frequente delle quali è la rinolalia aperta in esito di resezioni a carico del palato molle;
- il secondo è rappresentato dall'alterazione della articolazione fonatoria con conseguente possibile deficit di intelligibilità del linguaggio.

La funzione articolatoria è in stretto rapporto con l'entità di asportazione soprattutto della lingua e del palato molle, in particolare con la quantità e il grado di mobilità della lingua residua e l'entità del suo contatto con il palato; in generale si considera che fino al mantenimento anatomico del 50% della lingua l'intelligibilità del linguaggio si conserva buona, con valori che decadono significativamente per resezioni più estese<sup>15</sup>. Le resezioni interessanti la regione tonsillare (tonsilla e pilastri) e il palato presentano le maggiori conseguenze sulla funzione velo-palatina. L'insufficienza velo-palatina si manifesta nella difficoltà di articolazione delle consonanti velari (/k/,/g/), ma altera anche la regolazione della pressione intraorale necessaria all'articolazione dei fonemi esplosivi (/p/,/t/), e determina una nasalizzazione delle vocali. L'articolazione fonatoria risulta poi aggravata dalla presenza di aree orali e orofaringee desensibilizzate con conseguente perdita feed-back cinestesico, dalla perdita di elementi dentari, dal ristagno salivare spesso presente nel post-operatorio<sup>16</sup>.

Globalmente la probabilità di deterioramento della funzione articolatoria indotta dalla chirurgia dell'orofaringe è variabile a seconda della sede di resezione, massima nelle resezioni interessanti la base lingua (80-90% dei casi), minore nelle resezioni tonsillari (27% dei casi), aumentata nelle resezioni che coinvolgono lingua mobile e mandibola (87% dei casi)<sup>17</sup>; la gravità del disturbo articolatorio dipende anche dal tipo di ricostruzione utilizzato, con risultati funzionali migliori nelle ricostruzioni con lembi microvascolari rispetto ai lembi peduncolati<sup>18</sup>. Da notare che nonostante

---

la conservazione di un buon livello di intelligibilità, la maggior parte dei pazienti operati percepisce la propria modalità fonatoria come “alterata”, con un conseguente significativo impatto sulla QdV, che si mantiene anche a distanza di anni dall'intervento<sup>19</sup>.

Per quanto riguarda gli esiti della chirurgia sulla deglutizione, in realtà non è ancora stato definito quale sia il limite di estensione e di sede della resezione oltre il quale non ci si possa ragionevolmente aspettare il recupero di una deglutizione funzionale<sup>20</sup>. Molti parametri entrano in gioco oltre a quelli già elencati: le alterazioni neurologiche sensitive e motorie, la perdita di elevazione dell'asse laringo-tracheale a causa dell'interruzione dei muscoli sovraioidei, la modalità di cicatrizzazione, la radioterapia post-operatoria. L'alterazione deglutitoria per lo più coinvolge sia la fase orale che faringea della deglutizione e presenta caratteristiche diverse a seconda della sede di resezione:

- base lingua e vallecchia: deficit della propulsione del bolo in faringe con aumento di durata della fase faringea della deglutizione (aumento del Pharyngeal Transit Time – PTT – evidenziabile in videofluoroscopia), proporzionale alla quantità di base lingua asportata e alla perdita del contatto tra base lingua e parete posteriore del faringe; per più del 50% di base lingua asportata aumento significativo del rischio di aspirazione<sup>21</sup>, che raggiunge il massimo nelle glossectomie totali, mentre in caso di resezioni limitate a meno di metà base linguale l'alterazione funzionale è minima;
- pilastri palatini e tonsilla: riduzione della propulsione faringea e possibile progressione passiva del bolo in faringe prima del trigger della fase faringea con conseguente aspirazione pre-deglutitoria;
- palato molle: reflusso in rinofaringe e pressione intraorale insufficiente per guidare la propulsione del bolo in faringe;
- parete faringea laterale, ma soprattutto parete faringea posteriore: mancata progressione del bolo con ristagno in ipofaringe, che associato a perdita della sensibilità e dei riflessi di difesa determina un altissimo rischio di aspirazione post-deglutitoria, e alta probabilità di mancato recupero anche nel tempo della possibilità di alimentazione per via orale.

Questo schematismo è limitato dal fatto che le resezioni chirurgiche coinvolgono nella maggior parte dei casi più di una sottosede, e si estendono variamente a resezioni del cavo orale (solco amigdaloglossa, corpo linguale, pavimento orale), dell'ipofaringe (seno piriforme), della laringe e della mandibola con relative strutture muscolari e nervose, rendendo le alterazioni deglutitorie complesse, variegata e difficilmente schematizzabili<sup>22</sup>.

Un altro parametro che influenza significativamente l'efficacia deglutitoria è il tipo di ricostruzione utilizzato; la sutura diretta presenta i risultati funzionali migliori, naturalmente se realizzata per asportazioni limitate e senza determinare significative riduzioni di mobilità delle strutture residue, in partico-

---

lare della lingua<sup>23</sup>. Nei casi in cui sia necessario utilizzare un lembo per la ricostruzione, nonostante i pochi dati presenti in letteratura non evidenziano significative differenze in termini di risultati funzionali tra l'utilizzo di lembi peduncolati e lembi microvascolari, la maggiore possibilità di modellamento e di plicatura dei lembi microvascolari, li rende meglio adattabili a colmare i difetti anatomici tridimensionali complessi che sono destinati a riparare con ricadute funzionali favorevoli. Nello specifico il confronto tra i diversi tipi di lembi microvascolari utilizzati per la ricostruzione dell'orofaringe (avambraccio, anterolaterale di coscia, retto addominale) non ha evidenziato alcuna differenza significativa in termini di risultati funzionali<sup>19,24</sup>.

In genere la deglutizione tende progressivamente a migliorare nell'arco di 3-12 mesi dall'intervento chirurgico, sebbene spesso sia aggravata e resa più a lungo persistente dalla radioterapia post-operatoria<sup>25,26</sup>.

Un'ultima annotazione riguarda i risultati funzionali di una tecnica chirurgica emergente rappresentata dalla chirurgia robotica utilizzata nel trattamento dei carcinomi dell'orofaringe: i dati disponibili in letteratura sono ancora scarsi, ma evidenziano risultati promettenti soprattutto per quanto riguarda la ripresa precoce della funzione defleglutoria<sup>27</sup>.

## TOSSICITÀ ACUTE E CRONICHE DEI TRATTAMENTI INTEGRATI

Secondo la definizione dei criteri di tossicità della RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria e della RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme<sup>28</sup> le tossicità della radioterapia (RT) o radiochemioterapia (CT) vengono schematicamente distinte in acute, che si evidenziano nei primi 90 giorni dall'inizio del trattamento, e croniche/tardive che iniziano a manifestarsi dopo i 90 giorni dall'inizio del trattamento per perdurare poi nel tempo. Questa distinzione è in realtà fittizia in quanto molto spesso gli stessi effetti insorti acutamente perdurano ben oltre i 90 giorni dall'inizio del trattamento.

I fattori che influenzano l'insorgenza e la gravità delle tossicità sia acute che croniche del trattamento sono:

- fattori legati al tumore: sede e stadio;
- fattori legati al paziente: età, performance status, mantenimento di abitudini voluttuarie nel corso e dopo il trattamento (fumo, alcool), presenza di comorbidità, che amplificano soprattutto le tossicità tardive del trattamento;
- fattori legati alla tecnica di trattamento: dose totale di irradiazione, modalità di frazionamento, target volume, tecnica utilizzata, associazione o meno di chemioterapia e il tipo di farmaci utilizzati, esecuzione di svuotamento laterocervicale al termine della terapia.

La disfagia rappresenta la sequela tardiva dei trattamenti integrati con il maggior impatto sulla QdV, insieme alla xerostomia<sup>29</sup>. Essa, sottostimata

---

in molti studi a causa dell'assenza di una sua valutazione strumentale, è un effetto frequente, multifattoriale e potenzialmente mortale (polmonite "ab ingestis", malnutrizione, disidratazione) del trattamento stesso. La disfagia è riportata come presente mediamente in circa il 50% dei pazienti dopo RT-CT per un tumore dell'orofaringe, con un'ampia variabilità a seconda degli studi principalmente a causa della diversità di metodologie utilizzate per la valutazione della disfagia stessa<sup>30</sup>. In genere la disfagia peggiora progressivamente nel corso del trattamento, raggiunge un apice a 3 mesi e risulta migliorata a 6 mesi dal termine della terapia; tuttavia alcuni studi riportano persistenza di disfagia di grado medio-severo a un anno o più dalla fine del trattamento ancora in una elevata percentuale di pazienti<sup>31</sup>.

Molti dei fattori associati alla "long-term" disfagia potrebbero essere identificati già prima dell'inizio del trattamento e potrebbero essere usati per identificare i soggetti a rischio in cui mettere in atto misure profilattiche mirate. La fisiopatologia della disfagia conseguente a RT-CT è multifattoriale e correlata in un primo momento alle tossicità acute della RT: innanzitutto la mucosite, ma anche l'edema, la faringodinia, la scialorrea o viceversa la xerostomia con conseguente riduzione di lubrificazione del bolo e aumento di durata della fase orale della deglutizione, e l'ipo-ageusia. In seguito lo sviluppo di fibrosi e di edema cronico a carico della muscolatura deglutitoria, le alterazioni della sensibilità a livello di cavo orale e faringe, la persistenza della xerostomia contribuiscono al mantenimento della disfagia stessa. Einsbruch e coll. hanno messo in evidenza, mediante studio videofluoroscopico e tomografico, quali sono le strutture anatomiche che subiscono le maggiori modificazioni dopo RT (edema – fibrosi), e che sono quindi implicate in modo prevalente nel determinismo della disfagia; tali strutture definite come Dysphagia/Aspiration Related Structures (DARS) sono: i muscoli costrittori faringei, la muscolatura adduttorica glottica e sovraglottica, i muscoli sovra ioidei e la base linguale<sup>32</sup>. Le alterazioni a carico di queste strutture si manifestano con: deficit di propulsione del bolo causato, ridotto innalzamento ioideo e laringeo, con deficit di sincronizzazione tra contrazione faringea e chiusura laringea, incompleta o ritardata chiusura glottica, ristagno in ipofaringe. L'insieme di questi fenomeni determina una globale riduzione di efficacia dell'atto deglutitorio ed un aumentato rischio di inalazione.

L'associazione della CT alla RT, in particolare in modalità concomitante è gravata da un aumento della tossicità locale sia acuta, rappresentata soprattutto dalle mucositi, come ben evidenziato nella recente pubblicazione di Sanguineti e coll.<sup>33</sup>, che cronica. Sebbene sia difficile isolare il ruolo individuale di RT e CT nella determinazione della tossicità, alla base si ha verosimilmente una sensibilizzazione dei tessuti da parte della CT ai danni da RT. Il risultato è un'accentuazione della fibrosi neuromuscolare con effetti più intensi e più prolungati. Gli effetti dipendono naturalmente dal tipo di chemioterapico utilizzato: ad esempio il Fluorouracile utilizzato

---

in regime neoadiuvante aumenta il rischio di mucosite in modo più rilevante rispetto al cis platino.

Per quanto riguarda la tecnica radioterapica, l'introduzione dell'Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) ha portato ad una significativa riduzione delle sequele nel trattamento dei tumori dell'orofaringe, soprattutto per quanto concerne la disfagia e la xerostomia. L'IMRT infatti concentrando il massimo della dose somministrata sul tumore e regioni a rischio, consente di ridurre al minimo l'esposizione dei tessuti sani circostanti, in particolare ghiandole salivari e costrittori faringei. Roe e coll. in una revisione sistematica della letteratura pubblicata tra il 1998 e il 2009 hanno riscontrato in generale risultati migliori sulla funzionalità deglutitoria con IMRT, nonostante le difficoltà nel confronto tra studi metodologicamente diversi, eterogenei e con casistiche limitate<sup>34</sup>. Feng e coll. nel 2010 in uno studio prospettico su 73 pazienti affetti da carcinoma dell'orofaringe trattati con IMRT e CT concomitante evidenziano nella maggior parte dei pazienti solo un lieve peggioramento della deglutizione al termine della terapia rispetto alla funzione pretrattamento<sup>35</sup>. La recente pubblicazione da parte dello Sloan-Kettering Cancer Center dei risultati di uno studio prospettico realizzato su 442 pazienti affetti da carcinoma dell'orofaringe trattati con IMRT + CT con diversi schemi terapeutici conferma eccellenti risultati funzionali sui pazienti trattati, con solo l'11% di pazienti con disfagia e il 29% con xerostomia a 3 anni dal termine del trattamento<sup>36</sup>.

Recentemente è stata descritta una correlazione tra HPV positività del carcinoma orofaringeo e una minore rilevanza di tossicità, specie relativamente alla funzione deglutitoria dopo RT-CT, tale dato è interessante, ma necessita indubbiamente di ulteriori conferme<sup>37</sup>.

## **TERAPIE DI SUPPORTO**

La gravità delle sequele sopradescritte della terapia dei tumori dell'orofaringe impone una presa in carico del paziente che deve essere necessariamente multidisciplinare e precoce, in modo da limitare il più possibile le conseguenze delle sequele stesse sullo stato di salute e sulla qualità di vita del paziente.

Sulla base della nostra esperienza e sull'analisi della letteratura più recentemente pubblicata sull'argomento, proponiamo uno schema di presa in carico del paziente affetto da tumore dell'orofaringe, applicabile indipendentemente dal tipo di trattamento pianificato e suddiviso in tre momenti fondamentali: pre-trattamento, nel corso del trattamento, post-trattamento.

### **Pre-trattamento**

- accurata valutazione clinica e funzionale del paziente, in particolare in relazione alla deglutizione e articolazione fonatoria (Tab.1), e

informazione accurata del paziente sui possibili esiti funzionali dei trattamenti;

- valutazione dello stato nutrizionale e impostazione di dieta personalizzata adeguata per consistenza e tipologia di alimenti e completa dal punto di vista nutrizionale, oltre alla prescrizione di integratori specifici quando necessario;
- valutazione e impostazione di adeguato sostegno psicologico sia per il paziente che per i familiari e/o “care-givers”, che sarà proseguito al bisogno nel corso e/o dopo il trattamento; a questo utile associare un supporto per la sospensione delle abitudini voluttuarie (fumo, alcool);
- valutazione odontostomatologica per eventuale bonifica dentaria pre-trattamento se necessaria e counseling sull’igiene orale, fondamentale per la prevenzione delle polmoniti “ab ingestis”, e prescrizione di colluttori ad alto tenore di fluoro;
- terapia antalgica se presente sintomatologia dolorosa.

Nei pazienti individuati come a rischio di sviluppare grave disfagia è indicato “counseling” logopedico e inizio precoce di strategie compensatorie ed esecuzione di esercizi di potenziamento muscolare e stretching.

Nei casi in cui sia presente già in questa fase una disfagia grave, considerate le alte probabilità di peggioramento della stessa in seguito al trattamento, va considerata la pianificazione di nutrizione per via enterale, mediante posizionamento di gastrostomia percutanea endoscopica (PEG), da preferire al sondino naso-gastrico<sup>38</sup>. Da tenere presente a questo proposito che pubblicazioni recenti mettono in evidenza che la nutrizione via PEG può ripercuotersi negativamente sulla gravità e sulla durata della disfagia post-trattamento, in quanto la mancanza di stimolo alla deglutizione può favorire lo sviluppo di atrofia della muscolatura deglutitoria stessa, oltre alla perdita dell’automatismo deglutitorio; l’atrofia muscolare associata alla fibrosi indotta dalla RT, potrebbe compromettere significativamente la ripresa nel tempo della deglutizione. L’indicazione attuale è quindi quella di posizionare la PEG, solo nei casi in cui sia strettamente indispensabile per prevenire la malnutrizione, mantenendo comunque sempre il più possibile attiva la funzione deglutitoria<sup>39,40</sup>.

### **In corso di trattamento**

- monitoraggio settimanale di peso e parametri nutrizionali;
  - supporto nutrizionale secondo necessità;
  - gestione delle tossicità acute, in particolare della mucosite e della xerostomia, e controllo del dolore;
  - riguardo alla riabilitazione logopedica durante il trattamento, se teoricamente essa potrebbe portare ad un beneficio nel prevenire l’insorgenza o l’aggravamento della disfagia stessa, d’altra parte è noto la caduta della compliance in corso di trattamento (solo il 14%
-

dei pazienti prosegue la riabilitazione durante il trattamento secondo Van der Molen, et al.), a causa dell'interferenza delle tossicità acute, o viceversa dalla mancanza di motivazione in caso di assenza del sintomo<sup>41</sup>.

### **Post-trattamento (entro 3 mesi dal termine dello stesso)**

rivalutazione logopedica (+ valutazione endoscopica della deglutizione);

- in casi selezionati videofluoroscopia (se persiste disfagia e/o sospetto di inalazione silente);
- nei casi in cui sia evidenziata la presenza di disfagia e/o di alterazioni dell'eloquio, impostazione personalizzata del programma riabilitativo logopedico vero e proprio, in genere sedute quotidiane, della durata di 20-30 minuti. Programmi riabilitativi più intensi aumentano l'efficacia del trattamento, ma riducono la compliance del paziente alla stessa.

Dopo chirurgia, la riabilitazione mira in un primo tempo al potenziamento della mobilità delle strutture residue e alla stimolazione di sensibilità e propriocezione, attraverso un training di controllo neuromuscolare.

In un secondo tempo si basa su esercizi specifici per:

- articolazione fonatoria: attivazione di adattamenti e compensazioni articolatorie, ad es. enfattizzazione dei movimenti labiali e mandibolari; utilizzazione massimale dei parametri soprasegmentari della fonazione per aumentare l'intelligibilità dell'eloquio, quali pause e intonazione; training al feed-back uditivo per il mantenimento delle caratteristiche dei fonemi;
- deglutizione: strategie compensatorie, relative alla modificazione delle caratteristiche del bolo (es. consistenza, volume, viscosità) e all'utilizzo di posture facilitanti (es. capo flesso in avanti nei difetti di innesco della fase faringea della deglutizione); esercizi specifici per migliorare il controllo orale del bolo e la fase volontaria della deglutizione e/o addestramento a manovre compensatorie, tipo deglutizioni ripetute, deglutizione sovraglottica o manovra di Mendelsohn<sup>42</sup>.

I risultati della riabilitazione dopo chirurgia demolitiva dell'orofaringe sono fortemente condizionati da: tempi e modalità di cicatrizzazione tissutale, persistenza di sintomatologia dolorosa, permanenza del tracheostoma e infine necessità di eseguire RT/RT-CT complementare.

Dopo RT o RT/CT la riabilitazione logopedica è finalizzata al recupero della deglutizione e a prevenire il rischio di aspirazione, essendo meno compromessa l'articolazione fonatoria rispetto agli esiti della chirurgia. Oltre alle strategie compensatorie analoghe a quelle indicate dopo chirurgia, verranno attuate:

- procedure finalizzate a migliorare il range di motilità delle strutture orali e faringee, "range of motion exercises";

- stimolazione dell'integrazione senso-motoria e del controllo volontario e della coordinazione durante la deglutizione;
- esercizi di rafforzamento della muscolatura deglutitoria, "resistance exercises";
- tecniche particolari di deglutizione finalizzate ad un miglior controllo di aspetti particolari della deglutizione (ad es. inalazione intradeglutitoria con deglutizione sovraglottica, disfunzione dello sfintere esofageo superiore con manovra di Shaker) richiedono buone condizioni fisiche e valida collaborazione da parte del paziente e possono pertanto essere di difficile applicazione.

Per quanto riguarda i risultati della riabilitazione logopedica nei soggetti sottoposti a RT-CT per tumore dell'orofaringe, al momento sono ancora poche le evidenze a favore dell'efficacia della riabilitazione, e quelle poche risultano discordanti in termini di tempistica e modalità del trattamento<sup>43</sup>. Alcuni studi che confrontano i risultati ottenuti in pazienti sottoposti a riabilitazione prima del trattamento e dopo con analoghi tipi di esercizi, hanno evidenziato nel gruppo sottoposto a riabilitazione pretrattamento una migliore QdV (dominio emozionale, fisico e globale) e una deglutizione più efficace alla videofluoroscopia a 3 mesi dalla fine del trattamento<sup>41,44</sup>. Uno studio sull'analisi dei costi relativi a un programma preventivo di riabilitazione della deglutizione per pazienti affetti da carcinoma testa e collo radiochemioterattati, rispetto a un programma convenzionale, ha confermato una migliore QdV nei soggetti trattati preventivamente con un vantaggio globale dal punto di vista costo-beneficio a favore della riabilitazione preventiva<sup>45</sup>. Dai risultati di questi studi si evince quanto sia importante che la presa in carico globale del paziente affetto da tumore dell'orofaringe prenda avvio prima ancora dell'inizio del trattamento, in modo tale da mettere in atto tutte le possibili misure preventive nei confronti delle tossicità.

Da sottolineare che in un recentissimo studio del gruppo di Leemans e coll., in cui sono state analizzate la QdV e la necessità di terapie di supporto espressa da pazienti trattati per carcinoma del cavo orale e orofaringe lungo sopravvivenuti, viene evidenziato un progressivo peggioramento della QdV nel tempo ed un persistente, anzi talora addirittura crescente, bisogno di terapie di supporto<sup>46</sup>. Questi risultati evidenziano che le sequele dei trattamenti dei tumori dell'orofaringe tendono a persistere anche a distanza di lungo tempo dal termine del trattamento, e sottolineano la necessità di proseguire la presa in carico di questi pazienti nel tempo in modo da monitorare la persistenza o l'eventuale insorgenza di nuove problematiche correlate al tumore e al suo trattamento e da mettere in atto gli adeguati percorsi rimediaivi.

---

---

**keypoints:**

*Il trattamento sia chirurgico che integrato dei carcinomi dell'orofaringe presenta importanti sequele sia acute che croniche, che meritano attenzione specifica per le gravi conseguenze che comportano sul paziente e sulla sua QdV.*

*Massimo sforzo deve essere riservato alla prevenzione di queste conseguenze attraverso una accurata pianificazione terapeutica multidisciplinare, basata in primo luogo sulla ricerca dei migliori risultati oncologici ottenibili (quantità di vita), ma anche su una scelta che tenga conto degli esiti funzionali dei trattamenti stessi in rapporto al singolo soggetto (qualità di vita).*

*È auspicabile che in futuro siano disponibili studi prospettici, omogenei e confrontabili, che chiariscano i meccanismi di sviluppo delle sequele e le possibili azioni preventive e rimediale.*

*La riabilitazione logopedica riveste un ruolo chiave nella prevenzione e nel trattamento degli esiti funzionali sia della chirurgia che della RT-CT, con dimostrati favorevoli effetti sugli "outcomes" di QdV del paziente.*

*Di fondamentale importanza risulta l'accuratezza nella valutazione della deglutizione sia prima che dopo il trattamento, con utilizzo possibilmente di metodiche sia soggettive che oggettive, al fine di effettuare uno screening dei pazienti a rischio e mettere in atto le misure preventive più appropriate, identificando precocemente i pazienti in cui la riabilitazione andrebbe iniziata già prima della terapia.*

---

---

**BIBLIOGRAFIA**

1. E. de Campora. I tumori epiteliali maligni dall'orofaringe. Relazione Uff. LXXVII Congresso Naz. SIO, Stresa 1990. Pisa: Pacini Ed.; 1990.
  2. Patterson J, JA Wilson. The clinical value of dysphagia preassessment in the management of head and neck cancer patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:177-81.
  3. Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, et al. Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2000;22:474-82.
  4. Stenson KM, MacCracken E, List M et al. Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:371-7.
  5. M. Piemonte. La riabilitazione dopo grande chirurgia del collo. Relazione Uff. XIII Conv. Agg. AOOI, Anacapri 1989. Udine: Grafiche Fulvio Ed.; 1989.
  6. Urken ML, Weinberg H, Vickery C, et al. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:733-44.
  7. Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M.D. Anderson dysphagia Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:870-6.
  8. List M, D'Antonio L, Cella D, et al. The Performance Status Scale for head and neck cancer patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale: a study of utility and validity. *Cancer* 1996;77:2294-301.
  9. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organisation for Research and treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 1999;17:1008-19.
  10. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, et al. The voice handicap index (VHI): development and validation. *Am J Speech Lang Pathol* 1997;6:66-70.
  11. Hogikyan ND, Sethuraman G. Validation of an instrument to measure voice-related quality of life (V-RQOL). *J Voice* 1999;13:557-69.
  12. Dejonckere P, Remacle M, Fresnel-Elbaz E, et al. Reliability and clinical relevance of perceptual evaluation of pathological voices. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1998;119:247-8.
  13. Fisher HB, Logemann JA. The Fisher-Logemann test of articulation competence. Houghton Mifflin Co, Boston. 1971.
  14. S. Grandis. La deglutizione dopo intervento chirurgico alle VADS. In: M. Piemonte. Fisiopatologia della Deglutizione. Relazione Uff. Giornate Italiane di Otoneurologia, Senigallia 1997. Milano: Comitato Simposi Scientifici Formenti; 1997.
  15. Furia CLB, Kowalski LP, Latorre MRDO, et al. Speech intelligibility after glossectomy and speech rehabilitation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1439-44.
  16. Pauloski BR, Logemann JA, Colangelo LA, et al. Surgical variables affecting speech in treated patients with oral and oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 1998;108:908-16.
  17. Dwivedi RC, Kazi RA, Agrawal N, et al. Evaluation of speech outcomes following treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Cancer Treat Rev* 2009;35:417-24.
  18. Markkanen-Leppanen M, Isotalo E, Makitie AA, et al. Changes in articulatory proficiency following microvascular reconstruction in oral or oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2006;42:646-52.
-

19. Kreeft A, van der Molen L, Hilgers FJ, et al. Speech and swallowing after surgical treatment of advanced oral and oropharyngeal carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1687-98.
  20. Kreeft A, Tan IB, van den Brekel MW, et al. The surgical dilemma of “functional inoperability” in oral and oropharyngeal cancer: current consensus on operability with regard to functional results. *Clin Otolaryngol* 2009;34:140-6.
  21. Zuydam AC, Lowe D, Brown JS, et al. Predictors of speech and swallowing function following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 2005;30:428-37.
  22. Caliceti U, Piccin O, Macrì G, et al. Recovery of swallowing function following surgery for advanced buccopharyngeal carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:277-8.
  23. Mc Connel FM, Pauloski BR, Logemann JA, et al. Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction: a prospective study of speech and swallowing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:625-30.
  24. Dwivedi RC, Crisholm EJ, Khan AS, et al. An exploratory study of the influence of clinico-demographic variables on swallowing and swallowing-related quality of life in a cohort of oral and oropharyngeal cancer patients treated with primary surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:1233-1238.
  25. Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, et al. Speech and swallowing in irradiated and non irradiated postsurgical oral cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:616-24.
  26. Shin YS, Koh YW, Kim SH, et al. Radiotherapy deteriorates postoperative functional outcomes after partial glossectomy with free flap reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:216-20.
  27. More YI, Tsue TT, Girod DA, et al. Functional swallowing outcomes following transoral robotic surgery vs primary chemoradiotherapy in patients with advanced-stage oropharynx and supraglottis cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;17:1-6.
  28. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6.
  29. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on Quality of Life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3770-6.
  30. Nguyen NP, Smith HJ, Sallah S. Evaluation and management of swallowing dysfunction following chemoradiation for head and neck cancer. *Curr Op Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:130-3.
  31. Caudell JJ, Schaner PE, Meredith RF, et al. Factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:410-5.
  32. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemioradiotherapy for head and neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425-39.
  33. Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:235-42.
  34. Roe JWG, Carding PN, Dwivedi RC, et al. Swallowing outcomes following Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for head & neck cancer – A systematic review. *Oral Oncol* 2010;46:727-33.
- 
-

35. Feng FY, Kim HL, Lyden TH, et al. Intensity-modulated chemoradiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1289-98.
  36. Setton J, Caria N, Romanyshyn J, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer. An update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:291-8.
  37. Tippet DC, Webster KT. Rehabilitation needs of patients with oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45:863-78.
  38. 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.
  39. Williams GF, Teo MT, Sen M et al. Enteral feeding outcomes after chemioradiotherapy for oropharynx cancer: a role for a prophylactic gastrostomy? *Oral Oncol* 2012;48:434-40.
  40. Langmore S, Krisciunas GP, Miloro KV, et al. Does PEG cause dysphagia in head and neck cancer patients? *Dysphagia* 2012;27:251-9.
  41. Van der Molen L, van Rosum MA, Burkhead LM, et al. A randomized preventive-rehabilitation trial in advanced head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy: feasibility, compliance and short-term effects. *Dysphagia*; 2011 26:155-70.
  42. Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A. *Deglutologia. II Edizione*. Torino: Omega Edizioni; 2011.
  43. Krisciunas GP, Sokoloff W, Steps K, et al. Survey of usual practice: dysphagia therapy in head and neck cancer patients. *Dysphagia* 2012;27:538-49.
  44. Carroll WR, Locher L, Canon CL, et al. Pretreatment swallowing exercises improve swallow function after chemotherapy. *Laryngoscope*;2008;11:839-43.
  45. Retel VP, Van der Molen L, Hilgers FJM, et al. A cost-effectiveness analysis of a preventive exercise program for patients with advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *BMJ Cancer* 2011;11:475.
  46. Oskam IM, Verdonck-de Leeuw IM, Aaronson NK, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in long-term oral and oropharyngeal cancer survivors and the perceived need for supportive care. *Oral Oncol* 2013;49:443-8.
- 
-

## FOLLOW-UP PRECOCE ED A LUNGO TERMINE

C. MIANI, I.J. FERNANDEZ

### INTRODUZIONE

Il follow-up rappresenta uno dei momenti più importanti nel management della patologia neoplastica orofaringea, sia per la necessità di controllare la risposta al trattamento chemio-radiante, sia per identificare precocemente la persistenza o la recidiva di patologia dopo trattamento chirurgico o combinato. Negli ultimi 20 anni, alla valutazione clinica si sono affiancate metodiche radiologiche ed endoscopiche sempre più sofisticate, delle quali è opportuno tuttavia conoscere i vantaggi ed i limiti per un corretto inquadramento clinico del paziente.

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. Il viraggio dell'approccio terapeutico della patologia neoplastica maligna dell'orofaringe verso un trattamento prevalente radioterapico o chemio-radiante richiede conoscenze interdisciplinari adeguate per una corretta gestione del paziente nel periodo post-terapeutico. È quindi chiaro che occorre un timing ed una scelta di esami strumentali complementari adeguati, da associare alla corretta valutazione clinica per identificare in tempo utile eventuali recidive di malattia da un lato, ed evitare di incorrere in falsi positivi, con le conseguenti ripercussioni psicologiche e di morbidità (biopsie, chirurgia) dall'altro.

Da non sottovalutare inoltre la possibilità di riscontrare neoplasie multiple sincrone o metacrone sia a carico delle VADS 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, eventuali fattori sistemici come l'alterazione dell'immunosorveglianza, ecc. Inoltre, è da considerare la possibilità di patologia radio-indotta come, ad esempio, 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.

---

---

## EPIDEMIOLOGIA

Importante, prima di entrare nel dettaglio dei diversi momenti del follow-up, considerare in breve i dati epidemiologici delle recidive, tumori sincroni e metacroni nelle neoplasie dell'orofaringe.

La prevalenza di recidiva è stata stimata arrivare complessivamente fino al 41.9% dei casi<sup>1</sup>, con la sede più frequente di comparsa della recidiva a livello locale (42.5%) seguita dalla loco-regionale (22.8%), mentre più rare sono le metastasi a distanza<sup>1,2,3</sup>. La maggior parte di questi pazienti è candidabile a terapia di salvataggio (approssimativamente il 65%)<sup>4</sup>. Tuttavia, quando la recidiva si presenta in stadio avanzato la possibilità di sopravvivenza a 5 anni dopo il trattamento di salvataggio, purtroppo, è scadente (26% circa)<sup>4</sup> e pertanto una identificazione precoce della recidiva è di importanza vitale. La sopravvivenza complessiva (overall survival) dei tumori orofaringei è riportata di circa il 37%-65% a 5 anni e del 22%-45% a 10 anni<sup>3,5,6</sup>, con variazioni che dipendono dalla sottosede e dallo stadio della malattia. Circa il 70% dei decessi dopo il quinto anno sono attribuibili a cause non correlabili al tumore primitivo<sup>5</sup>. Infatti, 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%<sup>7,8,9,10,11</sup>. I fattori di rischio quali fumo di sigaretta ed alcool concorrono nel determinare una alterazione diffusa della mucosa delle 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.

Una peculiarità dell'orofaringe, rispetto alle altre sedi testa-collo, riguarda l'associazione dei tumori di questa regione con l'HPV. I pazienti con carcinomi orofaringei HPV-relati sono più frequentemente non fumatori ne bevitori, più giovani e con meno fattori di rischio cardiovascolari. In questa popolazione, inoltre, l'assenza della "field cancerization" rende inferiore il rischio di seconde neoplasie sincrone o metacrone<sup>12</sup>. Vi sono infatti numerosi studi che correlano lo status dell'HPV con la prognosi del tumore, osservando una prognosi più favorevole per i tumori HPV positivi.

Anche ai fini del follow-up, quindi, appare di rilievo la conoscenza dei fattori di rischio che hanno portato allo sviluppo della neoplasia, col fine di prevenire o trattare adeguatamente le principali cause di mortalità non legate al tumore primitivo. Infine, l'attenta valutazione delle co-morbidità associate alla patologia andrà tenuta in considerazione non solo per il trattamento iniziale, ma anche nel corso del follow-up.

---

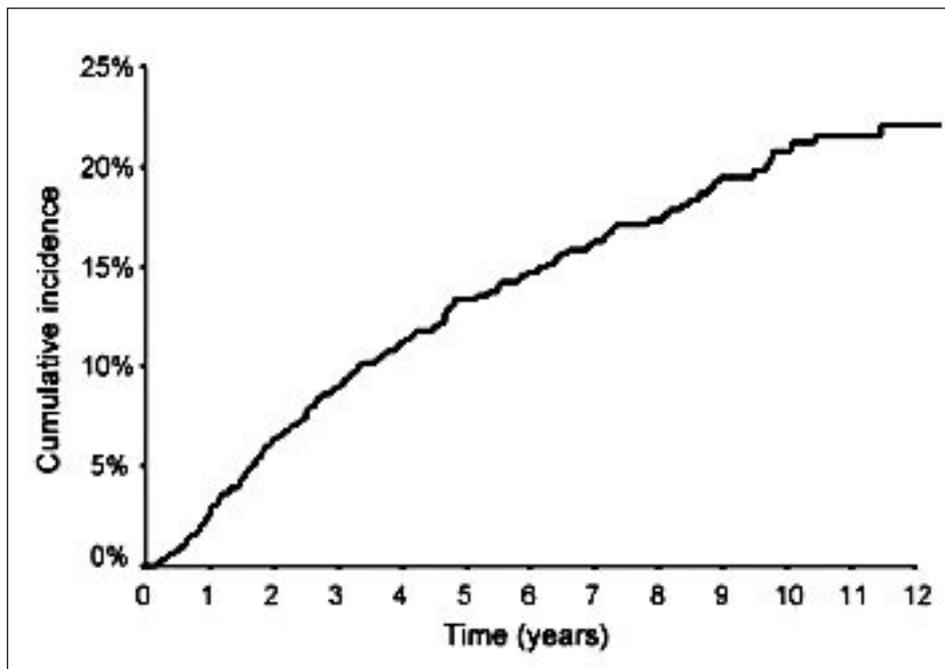


Fig. 1: Incidenza di tumori metacroni in pazienti con tumori dell'orofaringe

### TIMING DEL FOLLOW-UP CLINICO

Sappiamo che la recidiva loco-regionale o la comparsa di metastasi a distanza è più frequente nei primi 2 anni dalla fine del trattamento (circa 70%), diminuisce lentamente sino al 5° anno, dopo il quale le recidive loco-regionali, pur essendo possibili, sono rare. Al contrario la probabilità di insorgenza di tumori metacroni aumenta progressivamente con il passare del tempo (vedi fig. 1)<sup>7,8,9</sup>.

Il timing con cui programmare i controlli clinici di follow-up si basano su questi aspetti epidemiologici e sono definiti da diverse linee guida, tuttavia non sempre in accordo tra loro. Le Linee guida della National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>13</sup> 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. Le linee guida Italiane proposte dall'AIOCC<sup>14</sup> invece consigliano un controllo clinico-endoscopico trimestrale nei primi 3 anni, semestrale tra il 3° ed il 6° anno, infine annuale dopo il 6° anno. 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) vedi Tab 1.

	1° anno	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno	>5° anno
<b>Esame clinico/ endoscopico</b>	1-3 mesi	2-4 mesi	4- 8 mesi	4- 8 mesi	4- 8 mesi	12 mesi
<b>Ecografia del collo</b>	3-6 mesi	4-8 mesi	6-12 mesi	6- 12 mesi	6 – 12 mesi	Secondo necessità
<b>RM con m.d.c</b>	Entro i primi 6 mesi	Secondo necessità				
<b>TC con m.d.c.</b>	Entro i primi 6 mesi (seconda scelta)	Secondo necessità				
<b>TC torace *</b>	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi
<b>Rx torace **</b>	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi
<b>PET-TC ***</b>	Tra 4 e 6 mesi post-trattamento	6-12 mesi	Secondo necessità	Secondo necessità	Secondo necessità	Secondo necessità
<b>Funzionalità tiroidea</b>	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi
<b>Valutazione odontoiatrica</b>	Ogni 6 mesi	6-12 mesi	12 mesi	Secondo necessità	Secondo necessità	Secondo necessità

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

Fattori di rischio che devono mantenere il follow-up ad intervalli più brevi: tumore in stadio avanzato (stadi III-IV), paziente fumatore-bevitore (in particolar modo se sospetta persistenza delle abitudini voluttuarie), tumore HPV negativo, fattori di rischio istologici post-operatori (RT adiuvante per margini positivi, estensione extracapsulare, pT3-4, pN2b-c, infiltrazione vascolare o perineurale, metastasi linfonodali nei livelli IV e V)<sup>1</sup>

**Tab. 1:** Timing delle indagini cliniche e strumentali del follow-up dei tumori orofaringei.

## 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 o a terapia chemio-radiante con conseguente danno alle strutture nervose sensoriali e motorie, ai gruppi muscolari ed alle mucose di una regione dal ruolo fondamentale nella deglutizione. La comparsa di disfagia o odinofagia nel follow-up dovrà, infatti, ricevere particolare attenzione, per districarsi nella distinzione tra sequele terapeutiche e possibile recidiva. Importante determinarne la durata ed il momento di comparsa per poterla relazionare con le terapie effettuate, oltre che determinarne l'andamento migliorativo o peggiorativo. Dovrà inoltre essere valutata l'associazione di 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 una fase anabo-

lica con recupero di un peso 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 tipiche dei pazienti trattati per neoplasie orofaringee. Altri sintomi di allarme che devono far ricercare possibili recidive locali o tumori metacroni sono la comparsa di dolore, trisma, 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 della loggia tonsillare, base linguale, ipofaringea o laringea.

All'esame obiettivo è importante inoltre valutare non solo la sede orofaringea ma tutte le VADS. L'esame obiettivo viene condotto a paziente seduto e consiste nella ispezione accurata di cavo orale, orofaringe, laringe ed ipofaringe. Per i tumori palatali, della loggia tonsillare o della parete laterale/posteriore dell'orofaringe è richiesta inoltre una attenta valutazione rinofaringea (comunemente con l'ausilio dell'endoscopia). 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, che andrà sospettata in caso di edemi persistenti e localizzati della mucosa o tumefazioni di eventuali lembi utilizzati per la ricostruzione. In questo ultimo caso, inoltre, una accurata valutazione della zona di giunzione tra lembo ricostruttivo e mucosa è indispensabile. La valutazione della motilità 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 (spazio parafaringeo), soprattutto se non presenti in precedenza.

Seguirà la palpazione del collo, della base linguale o delle logge tonsillari. 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 risolu-

---

zione 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 RT o RT + CHT è deludente (circa 50%), anche in mani esperte<sup>15</sup>. Alcuni studi<sup>16,17,18,19</sup> 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 endoscopico<sup>16,20</sup>. 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-chemioterattato. In conclusione l'endoscopia rappresenta un momento fondamentale nel follow-up e va 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 chiara-

---

mente 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 dalle linee guida italiane (AIOCC)<sup>14</sup> una valutazione con la RM con m.d.c. che consente una migliore definizione dei tessuti molli a livello orofaringeo, mentre la TC con m.d.c. viene consigliata come seconda scelta (sulla base di disponibilità ed effettuabilità della RM). Nei pazienti sottoposti a trattamento chemio-radiante è consigliabile effettuare la prima indagine (RM o TC) post-trattamento entro i primi 6 mesi (imaging di baseline) al fine sia di valutare la risposta al trattamento che come controllo per le successive indagini di follow up<sup>21,23</sup>. 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.)<sup>22,23,24</sup>. 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'identificazione delle recidive rispetto al controllo clinico-endoscopico ed ecografico routinario<sup>22,25</sup>. 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)<sup>13,14</sup> si limitano a consigliare una valutazione radiologica polmonare annuale. In particolare per i pazienti ad alto rischio per tumore polmonare, in cui rientrano la maggior parte dei pazienti con tumore orofaringeo non HPV-relato (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 a lungo stata utilizzata nel follow-up per metastasi/secondi tumori polmonari, ha una 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.

## ESAMI DI MEDICINA NUCLEARE

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 orofaringei dove le alterazioni tissutali conseguenti alla terapia radiante o a chirurgia ricostruttiva (metodiche spesso in combinazione per le patologie in stadio avanzato), rendono di difficile

---

interpretazione le immagini radiologiche, la PET-TC presenta un vantaggio consistente. 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 inficiano 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'obbiettivo 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<sup>26,27,28</sup>. Altri autori riportano un incremento della specificità dal 73% al 100% quando l'attesa viene aumentata da 2-5 mesi a 6-11 mesi, per riduzione dei falsi positivi<sup>29</sup>. 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'augmentata 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. Uno recente studio sottolinea, infatti, come nelle prime 4-8 settimane l'accuratezza ed il valore predittivo negativo di PET + TC con mezzo di contrasto sia sovrapponibile 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 giudizio<sup>28</sup>. 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 autori<sup>30</sup> 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.

## LE PROBLEMATICHE NON NEOPLASTICHE NEL FOLLOW-UP

Le problematiche non neoplastiche nel follow-up riguardano prevalentemente la tossicità tardiva dei trattamenti chemio-radianti. Le tossicità tardive più frequenti sono la 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 sono conseguenza del danno diretto causato dalla radioterapia e del danno indiretto della xerostomia e sono quindi frequenti nei pazienti radiotrattati per neoplasia orofaringee. Nel follow-up i pazienti andranno sottoposti a controlli odontoiatrici periodici col fine di prevenire infezioni odontogene e conseguenti osteiti mandibolari. Non bisogna comunque dimenticare il rischio di necrosi mandibolare che può essere causata da una 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<sup>31,32</sup>. 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.

Infine la disfagia è un'altra complicanza molto frequente dei trattamenti delle neoplasie orofaringee e come già discusso in precedenza andrà sempre accuratamente valutata, sia per escludere recidiva o persistenza della patologia, che per migliorare la qualità di vita del paziente. Per l'approfondimento dell'argomento si rimanda al capitolo specifico.

---

**keypoints**

- *circa il 40% dei tumori dell'orofaringe può recidivare, di questi il 70% nei primi due anni*
  - *circa il 25% dei pazienti sviluppa una seconda neoplasia metacrona nei 10 anni successivi al trattamento*
  - *esiste un rischio elevato di field cancerization per l'esposizione diffusa ai fattori di rischio (fumo-alcool) che però non è presente in casi HPV+*
  - *gli strumenti fondamentali del follow-up sono l'attenta anamnesi ed esame clinico-endoscopico (idealmente con NBI), ecografia con eco color doppler, la PET-TC e la RMN, opportunamente programmate nel tempo per aumentare sensibilità e specificità*
- 
-

## Bibliografia

1. 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; 115:629–639.
2. Carvalho AL, Magrin J, Kowalski LP. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach. *Oral Dis* 2003;9:112-18.
3. Mark Kregar S, Hilgers FJ, Levendag PC, Manni JJ, Lubsen H, Roodenburg JL, et al. A nation-wide study of the epidemiology, treatment and survival of oropharyngeal carcinoma in the Netherlands. *Eur Arch otorhinolaryngology*, 1995, 252:133-138.
4. Kostrzewa JP, Lancaster WP, Iseli TA, Desmond RE, Carroll WR, Rosenthal EL. Outcomes of Salvage Surgery With Free Flap Reconstruction for Recurrent Oral and Oropharyngeal Cancer. *Laryngoscope*. 2010 February; 120(2): 267–272.
5. Kao J, Lau KHV, Tong CCL, Chen CT. Competing causes of death in patients with oropharyngeal cancer treated with radiotherapy. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2012; 3: 835-840.
6. Ambrosch P, Kron M, Freudenberg LS. Clinical staging of oropharyngeal carcinoma: a critical evaluation of a new stage grouping proposal. *Cancer* 1998; 82:1613-1620.
7. 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 –456
8. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head and Neck Surg*. 1984; 6: 734 – 737.
9. 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 and Neck*. 2005; 27: 1042-1048.
10. León X, Quer M, Diez S, et al.: Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999; 21 (3): 204-10.
11. 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 (2): 131-8.
12. O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2013 (ePub Ahead of print)
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1.2012. ([www.nccn.org](http://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](http://www.aiocc.it))
15. Zbaren P, Chiste A, Caversaccio M, Stauffer E, Thoeny H. Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma: clinical findings compared with histopathology. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2007; 137: 487 – 491.
16. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. Role of narrow-band imaging and high definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 2010; 267: 1423 – 1428.

17. Chu PY, Tsai TL, Tai SK, Chang SY. Effectiveness of narrow band imaging in patients with oral squamous cell carcinoma after treatment. *Head and Neck*, 2012; 34: 155 – 161.
  18. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2008; 128: 446 – 451.
  19. Ugumori T, Muto M, Hayashi R, Hayashi T, Kishimoto S. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrow band imaging laryngoscope. *Head and Neck*, 2009; 31: 189 – 194.
  20. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hwang CC, Chen TA. Diagnostic significance of narrow-band imaging for detecting high grade dysplasia, carcinoma in situ and carcinoma in oral leukoplakia. *The Laryngoscope*, 2012; 122: 2754 – 2761.
  21. 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 (8): 1722–1729.
  22. Kangelaris GT, Yom SS, Huang K, Steven J. Limited Utility of Routine Surveillance MRI Following Chemoradiation for Advanced-Stage Oropharynx Carcinoma. *International Journal of Otolaryngology* 2010.
  23. Hermans R. Post-treatment imaging of head and neck cancer. *Cancer Imaging* 2004; 4: S6–S15.
  24. Hermans R. Posttreatment imaging in head and neck cancer. *European Journal of Radiology*, 2008; 66(3): 501-511.
  25. Van den Broek GB, Rasch CRN, Pameijer FA, Peter E. The value of PET compared to MRI in malignant head and neck tumors. *Anticancer Research*, 2013; 33(3):1141-6.
  26. Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000; 110 (9): 1493 – 1397.
  27. 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. *Journal of Nuclear Medicine* 2008; 49 (4): 532 – 540.
  28. King KG, Kositwattanarek A, Genden E, Kao J, Som PM, Kostakoglu L. Cancers of the oral cavity and oropharynx: FDG PET with contrast enhanced CT in the post-treatment setting. *Radiographics* 2011; 31: 355 -373.
  29. 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. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004; 31 (4): 590 – 595.
  30. 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. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 63 (4): 991 – 999.
  31. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC: Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1999; 31 (2): 279- 283.
  32. Constine LS: What else don't we know about the late effects of radiation in patients treated for head and neck cancer? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1995; 31 (2): 427- 429.
-

## **L'OTORINOLARINGOIATRA DEVE MODIFICARE L'APPROCCIO AL PAZIENTE CON CARCINOMA OROFARINGEO?**

C. MIANI, L. BARZAN

Il lettore frettoloso che non ha avuto il tempo di leggere attentamente i precedenti capitoli di questo testo, non troverà nelle prossime righe una sintesi adeguata degli argomenti trattati da tutti gli Autori e ce ne scusiamo: scopo di queste note è solo quello di stimolare una risposta al quesito del titolo.

Esistono evidenze epidemiologiche che i carcinomi orofaringei sono in aumento e le proiezioni per i prossimi anni sono di un incremento costante per gli HPV+ di sesso maschile<sup>1</sup>.

Il paziente con carcinoma orofaringeo HPV+ è un paziente diverso dal paziente abituale con la stessa patologia perché più giovane, spesso senza fumo ed alcol come fattori di rischio, con localizzazione prevalente alla tonsilla o base lingua. Il carcinoma orofaringeo HPV+ è un tumore biologicamente diverso da quello HPV-<sup>2</sup>, si presenta più spesso con T piccolo ed N voluminoso, fumo e comorbidità sono i fattori sfavorevoli più importanti, le classi di T ed N sono meno importanti per la sopravvivenza, l'estensione extracapsulare di N non sembra costituire fattore prognostico<sup>3</sup>, risponde meglio alla chemio-RT, la prognosi è migliore con qualsiasi tipo di trattamento<sup>4,5</sup>, ha meno spesso secondi tumori.

Riguardo allo stato HPV e al fumo si possono configurare tre classi di rischio (basso = non fumatori HPV+; alto=fumatori HPV-; intermedio) con sopravvivenza marcatamente differente<sup>6</sup>. Mancano ancora studi prospettici adeguati che indichino se e quale approccio chirurgico (con eventuale trattamento adiuvante se indicato) o la chemio-RT portino a migliore sopravvivenza e migliore qualità di vita; sono sicuramente auspicabili studi randomizzati in cui i pazienti siano stratificati in primo luogo per stato HPV. Ci sarà probabilmente indicazione a deintensificare i trattamenti in pazienti HPV+ non fumatori e ad intensificarli negli HPV- fumatori, ma non abbiamo ad oggi ancora dati sufficienti a supportare questo tipo di diversificazione.

L'otorinolaringoiatra avrà come obiettivi il miglioramento dello standard terapeutico per i propri pazienti e l'aggiornamento continuo della propria formazione professionale anche partecipando a studi multicentrici di livello qualitativo elevato.

---

---

I pazienti candidati a RT andrebbero preferibilmente curati presso centri dotati di 3D-conformazionale o di IMRT, per ridurre la tossicità cronica a carico delle ghiandole salivari e dei muscoli della deglutizione.

La chirurgia può contribuire in maniera importante alla deintensificazione terapeutica, può rappresentare l'unico trattamento necessario, evitando il ricorso all'associazione chemio-RT.

La chirurgia transorale con robot o con laser (ma anche senza queste tecnologie) comporta una specifica programmazione anatomico-chirurgica "dall'interno" e va finalizzata, con precise indicazioni, ad ottenere comunque margini microscopicamente in tessuto sano; non è una chirurgia di facile apprendimento ed esecuzione. La chirurgia transcervicale è sicuramente più "elementare", dà la possibilità di eseguire anche ampie resezioni con esiti estetici e funzionali accettabili se impiegate le vie submandibolare o transioidea.

La chirurgia di salvataggio rimane spesso l'unica opzione in caso di insuccesso di altre terapie e va considerata sapendo che sarà efficace solo in circa 1/3 dei pazienti (favoriti i più giovani con minore comorbidità e stadio di malattia più basso) ed è gravata da frequenti complicanze.

La chirurgia ricostruttiva nell'orofaringe è utile in particolare nella riabilitazione funzionale palatina e nel consentire una mobilità sufficiente alle strutture residue, deve evitare l'inserimento di importanti volumi tissutali insensibili ed immobili in aree critiche per la deglutizione.

La chirurgia, elettiva o terapeutica, delle aree linfatiche cervicali è sempre da programmare sia nel contesto di un trattamento iniziale che di salvataggio (tranne nei casi che erano N0 prima della RT e che sono rimasti N0). A meno che non vi sia evidenza clinica-imaging di interessamento del livello V, lo svuotamento selettivo può essere considerato adeguato per la gran parte delle situazioni.

La combinazione di PET e di imaging morfologico (eco/TAC/RMN) permette di non considerare più lo svuotamento programmato una tappa obbligatoria per i pazienti con N $\geq$ 2 trattati con chemio-RT.

L'Otorinolaringoiatra che tratta pazienti oncologici deve far parte di un Comitato di Patologia che comprenda almeno il Radioterapista e l'Oncologo Medico e possibilmente tutte le figure professionali coinvolte nella diagnosi, terapia, riabilitazione. Nell'ambito di tale Comitato l'Otorinolaringoiatra deve avere un ruolo portante, facendosi carico di ogni singolo paziente arruolato e contribuendo a programmare un trattamento costantemente aggiornato e personalizzato per lo specifico soggetto. La valutazione obiettiva dei risultati funzionali, della qualità di vita e non solo della sopravvivenza, devono far parte dei programmi di tutti i centri di cura.

Al termine del programma terapeutico l'Otorinolaringoiatra continuerà ad occuparsi del paziente per supportarlo nella riabilitazione e nel monitoraggio anche a lungo termine. Il follow-up verrà finalizzato inizialmente al supporto per le tossicità acute ed alla diagnosi precoce di persistenza

---

o recidiva di malattia; dopo i primi due anni alle tossicità tardive (fibrosi muscolari, ipotiroidismo) e secondi tumori.

Per concludere: il carcinoma dell'orofaringe è una realtà in evoluzione, il professionista serio deve esserne consapevole, preparato e motivato ad accettare le sfide dei cambiamenti e delle innovazioni.



**Bibliografia**

1. Mehanna H. Oropharyngeal carcinoma: epidemiology and burden of disease. 4<sup>th</sup> World Congress International Academy of Oral Oncology, Rhodes 15-18 May 2013.
  2. Licitra L. Emerging issues in the biology of head and neck cancer. 4<sup>th</sup> World Congress International Academy of Oral Oncology, Rhodes 15-18 May 2013.
  3. Sinha P, Lewis JS, Piccirillo JF, Kallogjeri D, Haughey BH. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012,118:3519-30.
  4. Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the oropharynx: an analysis of 650 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013,148:611-8.
  5. Baatenburg de Jong R. Survival in oropharyngeal cancer. 4<sup>th</sup> World Congress International Academy of Oral Oncology, Rhodes 15-18 May 2013.
  6. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010,363:24-35.
-

# INDICE





**PREFAZIONE**

C. VICINI . . . . . pag. 3

**AUTORI** . . . . . “ 5**INTRODUZIONE**

L. BARZAN, C. MIANI . . . . . “ 9

**TREND EPIDEMIOLOGICO, FATTORI DI RISCHIO**

R. TALAMINI, J. POLESEL . . . . . “ 11

**DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA, MOLECOLARE:  
CHE COSA CHIEDERE AL PATOLOGO**

S. SULFARO. . . . . “ 27

**LINEE DI RICERCA: PERCHÉ L'OTORINOLARINGOIATRA  
DEVE PARTECIPARE A STUDI “BIOLOGICI”**

G. BALDASSARRE, B. BELLETTI . . . . . “ 47

**CLINICA: LA MULTISTEP ENDOSCOPY**E. CROSETTI, A. FULCHERI, G.L. FADDA,  
V. MONTICONE, M. FANTINI, G. SUCCO . . . . . “ 59**IMAGING: TAC, RMN, PET**M. RAVANELLI, D. FARINA, E. BOTTURI,  
A. MARCONI, R. MAROLDI. . . . . “ 83**L'HPV E L'IDENTIFICAZIONE DI SOTTOGRUPPI DI PAZIENTI:  
PROGNOSI, ANCHE SCELTE TERAPEUTICHE?**

L. LICITRA, R. GRANATA . . . . . “ 93

**QUALE TERAPIA SISTEMICA?  
(TARGET THERAPY E/O CHEMIOTERAPIA)**

E. VACCHER . . . . . “ 101

**QUALE RADIOTERAPIA?**

G. FRANCHIN, C. FURLAN, C. GOBITTI, E. MINATEL. . . . . “ 113

**LA CHIRURGIA OPEN: DETTAGLI DI INDICAZIONI  
E TECNICHE CHIRURGICHE**L. BARZAN, M. PIN, G. GRANDO, M.G. SAVIGNANO,  
F. MARGIOTTA, C. SORTINO, A. ESPOSITO. . . . . “ 131

**TRANSORAL LASER MICROSURGERY, TORS:  
DALLA DE-INTENSIFICAZIONE TERAPEUTICA  
ALLA RICERCA DEL T OCCULTO**

M. ANSARIN, M.A. MASSARO, G. GIUGLIANO,

L. CALABRESE, S. ZORZI . . . . . “ 143

**SVUOTAMENTO SELETTIVO DEL COLLO**

C. GRANDI . . . . . “ 155

**PLANNED NECK DISSECTION?**

V. MANCIOCCO, R. PELLINI, G. SPRIANO. . . . . “ 167

**GESTIONE TOSSICITÀ ACUTE E CRONICHE, TERAPIE  
DI SUPPORTO, RIABILITAZIONE DELLA DEGLUTIZIONE**

M. PIEMONTE, M.G. RUGIU . . . . . “ 179

**FOLLOW-UP PRECOCE ED A LUNGO TERMINE**

C. MIANI, I.J. FERNANDEZ. . . . . “ 193

**L'OTORINOLARINGOIATRA DEVE MODIFICARE L'APPROCCIO  
AL PAZIENTE CON CARCINOMA OROFARINGEO?**

C. MIANI, L. BARZAN . . . . . “ 205









**torgraf**

Finito di stampare nel mese di Settembre 2013  
presso lo stabilimento tipografico 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](mailto:stampa@torgraf.it)