

AOOI

Associazione

Otorinolaringologi

Ospedalieri

Italiani

Presidente:
GIOVANNI DANESI

RELAZIONE UFFICIALE

**XLI Convegno Nazionale
di Aggiornamento 2017**

MILANO MARITTIMA • 13 - 14 ottobre

**IL TRATTAMENTO
INTEGRATO MULTIDISCIPLINARE
NEGLI INSUCCESSI ONCOLOGICI
E FUNZIONALI DELLA CHIRURGIA
RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE**

a cura di
MICHELE BARBARA





**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: GIOVANNI DANESI

IL TRATTAMENTO INTEGRATO MULTIDISCIPLINARE NEGLI INSUCCESSI ONCOLOGICI E FUNZIONALI DELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE

a cura di

MICHELE BARBARA

XLI Convegno Nazionale di Aggiornamento
MILANO MARITTIMA • 13-14 OTTOBRE 2017

© *Relazione Ufficiale A.O.O.I.*

**IL TRATTAMENTO
INTEGRATO MULTIDISCIPLINARE
NEGLI INSUCCESSI ONCOLOGICI E FUNZIONALI
DELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA
DELLA LARINGE**

a cura di

Michele Barbara

Direttore del Dipartimento Chirurgico-traumatologico e
UOC di Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

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

Responsabile della pubblicazione:

Michele Barbara

Stampa:

TorGraf

S.P. 362 km. 15.300

73013 Galatina (Le)

Telefono 0836.561417

Fax 0836.569901

e-mail: stampa@torgraf.it

*A tutti i miei cari,
che con il loro intenso scintillio
mi donano ogni giorno luce ed energia*

PRESENTAZIONE

La chirurgia oncologica della laringe ha raggiunto nuovi livelli di eccellenza grazie ad una diagnostica sempre più precoce che ha consentito una più funzionale sistemizzazione degli approcci chirurgici nella direzione della conservazione anatomica e funzionale d'organo.

Tuttavia tali avanzamenti trovano il loro fondamento dalla analisi attenta e critica degli insuccessi sia anatomici che funzionali. È proprio da questa valutazione continua dei risultati che scaturiscono nuove indicazioni, nuovi trattamenti, nuovi campi di ricerca.

Questa Relazione Ufficiale, curata con grande qualità di argomenti e di trattazioni da Michele Barbara riassume lo stato dell'arte del percorso critico nella chirurgia della laringe e funge da stimolo per ogni forma di analisi futura.

Un plauso va a tutti i relatori e all'impegno da loro profuso nella stesura di questa Relazione, che continua la tradizione dell'AOOI per l'aggiornamento e la qualificazione dei suoi associati.

Termino con un pensiero di Henry Ford: *“Chi ha paura degli insuccessi limita le sue attività. L'insuccesso è semplicemente un'opportunità per iniziare di nuovo, questa volta in modo più intelligente.”*

Giovanni Danesi
Presidente AOOI



PREFAZIONE

La validità di un'opera scientifica oggi giorno va valutata oltre che in base ai risvolti pratici clinici anche alla possibilità di abbracciare in maniera tangenziale temi che un'azienda sanitaria deve affrontare quotidianamente in termini di spending review e di contenzione di bilancio. L'opportunità di presentare quest'opera mi permette di riportare al centro di questa vasta area d'interesse economico il rapporto tra il medico-chirurgo e il paziente. L'insuccesso terapeutico può non essere legato all'atto chirurgico in se, ma spesso ad un inadeguato monitoraggio del rischio clinico e della comunicazione tra ospedale e territorio. Sinceramente ritengo che la dedizione al proprio lavoro e al capacità di guidare una equipe rientrano tra quei fattori che possono condizionarne il risultato finale. Ringrazio sinceramente il dr. Michele Barbara, persona stimata e capace, che in quest'opera ha saputo coinvolgere le diverse figure professionali che lavorano sia nell'ambito dell'oncologia testa-collo di questa azienda che nel resto della penisola. L'opera è ricca di spunti di riflessione, ma in particolare evidenzia una corretta presa in cura del malato oncologico dalla struttura pubblica. L'Asl Bt per la sua collocazione territoriale abbraccia una ampia fetta della Puglia centrale, dove esistono realtà molto diverse tra loro, città turistiche e storiche come anche borghi rurali. Il coinvolgimento emozionale che ho trovato in quest'opera da parte di tutti gli autori è pari sicuramente all'impiego che volgono alla cura di questi tumori. La possibilità di poter disporre di una rete di comunicazione tra i singoli esperti del campo permette di velocizzare i tempi di attesa e di giungere in breve tempo ad una stadiazione veloce della neoplasia. Quest'opera affronta in maniera precisa e puntuale queste problematiche analizzando non solo li dove si può annidare l'errore, ma volgendo la giusta ed equilibrata attenzione al processo analitico e statistico che può condurre all'insuccesso chirurgico o riabilitativo.

Ottavio Narracci
Direttore generale ASL BT

INTRODUZIONE

Aristotele affermava che la priorità dell'“uomo in quanto essere socievole”, capace cioè di condividere e rispettare le leggi comuni, per il bene della società, è a suo dire raggiungibile solo perché l'utilizzo della voce permette agli individui di condividere l'esperienze. Da qui lo sforzo dei pionieri della chirurgia ricostruttiva della laringe di cercare alternative all'asportazione dell'organo vocale, nel rispetto della radicalità oncologica. La preservazione di una voce e di una deglutizione efficiente ed efficace, nel rispetto delle altre priorità attribuite alla laringe, rappresenta il gold standard per chi opera in questo campo.

Infatti la relazione offre un ampio scenario delle variabili che possono influenzare l'insuccesso dei trattamenti integrati di preservazione d'organo e conservazione delle funzioni laringee.

Gli autori hanno valutato in maniera analitica gli aspetti critici che possono condizionare l'insuccesso chirurgico e/o funzionale della chirurgia ricostruttiva nel trattamento dei tumori maligni laringei. L'analisi di quelli che vengono definiti “fallimenti” implica in se una crescita, un momento in cui ci si mette in discussione e si valuta il proprio operato.

Questa relazione si rivolge in maniera particolare ai giovani chirurghi laringologi, che hanno dalla loro parte, le nuove metodiche diagnostiche e terapeutiche e che sono proiettati verso una chirurgia oncologica sempre più meno invasiva e più funzionale. L'insuccesso se criticato in maniera analitica e costruttiva, può essere superabile e divenire un dato utile per applicare un protocollo corretto. La voce rappresenta l'essenza più intima dell'uomo, infatti, il bambino ancora in utero impara a riconoscere le frequenze della voce materna e ancora prima di acquisire la vista, gli consente di percepire un'immagine virtuale dettata dalla sua voce con la sua coloritura. L'amputazione dell'organo vocale implica una violazione dell'unicità dell'essere, con ripercussioni gravi sulla qualità della vita e la presenza della tracheostomia viene percepita nell'immaginario dei pazienti come la perdita definitiva di una parte della loro anatomia, radicando il concetto nella psiche del malato oncologico del non ritorno ad una vita normale.

Il vocal tract è da considerare un organo posto al crocevia degli apparati respiratorio, deglutitorio e qualunque procedura chirurgica si voglia eseguire comporterà necessariamente un'alterazione di queste funzioni con l'istaurarsi di nuovi schemi di funzionalità: deglutitori, fonatori e respiratori che sono mantenuti dalla funzionalità dell'unità crico-aritenoidea e dalla plasticità della plessia.

La terapia delle neoplasie del laringe prevede la possibilità di combinazioni di più approcci terapeutici contemporanei chirurgici, radioterapici e chemioterapici, questo implica che la patologia oncologica della laringe venga affrontata da un team multidisciplinare, che deve anche e sempre informare il paziente delle varie opzioni terapeutiche e delle complicanze post-operatorie precoci e tardive.

L'opera è stata suddivisa in tre capitoli, una parte generale, in cui si analizzano le indicazioni e i topics della chirurgia ricostruttiva laringea che condizionano il risultato sia oncologico che funzionale e una valutazione dei fattori predittivi dell'insuccesso terapeutico, vengono valutate anche le correlazioni isto-patologiche con le possibili recidive su T e su N, inoltre viene enfatizzato il ruolo e l'importanza di una valutazione preoperatoria collegiale del team multidisciplinare testa-collo.

La seconda parte pone l'attenzione e analizza criticamente le varianti che possono inficiare il successo in relazione ai protocolli già codificati.

La terza parte speciale propone contenuti di approfondimento a temi più complessi e fondamentali di oncologia sperimentale e di statistica oncologica.

Infine è con piacere e affetto che ringrazio tutti gli autori che hanno saputo impreziosire la XLI relazione ufficiale dell'AOOI con la loro elevatissima professionalità e esperienza.

Inoltre ringrazio i miei stretti collaboratori che mi hanno supportato e che hanno contribuito alla realizzazione di quest'opera che spero possa essere utile e interessante.

Michele Barbara

AUTORI

M. ANSARIN

Direttore del Dipartimento di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

T. ARAGONA

UOC di Otorinolaringoiatria
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

G. ARRIGONI

SCDU Chirurgia Oncologica Cervico-Cefalica, Dipartimento di Oncologia
IRCCS-FPO, Istituto di Candiolo, Torino

M. ATAC

Struttura complessa di Otorinolaringoiatria
Ospedale San Gerardo di Monza, Università degli studi di Pavia

J. BAGNOLI

UOC di Medicina Nucleare
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

S. BAMBACE

Direttore UOC di Radioterapia Oncologica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

F. BANDI

Clinica ORL
Ospedale Macchi, ASST Settelaghi

F. BARBARA

Scuola di specializzazione in Otorinolaringoiatria
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

M. BARBARA

Direttore del Dipartimento Chirurgico-traumatologico e UOC di Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

A. BERTOLIN

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale di Vittorio Veneto

P. BOCCASSINI

Servizio di Anatomia ed Istologia
Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

S. BORDACCHINI

SOC ORL, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata
Presidio Ospedaliero Universitario "Santa Maria della Misericordia", Udine

M. BRANDI

Direttore UOC di Oncologia Medica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

V. CALABRESE

UOC di Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

A. CAMAIONI

Direttore UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata di Roma

P. CAPASSO

UOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
AORN Dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

S. CARBONE

UOC di Radioterapia Oncologica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

F. CARITI

UOC di Otorinolaringoiatria
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

L. CASSANO

UOC di Otorinolaringoiatria
IRRCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG

G. CIGLIA

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli", Roma

R. COCCHI

Direttore UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Otorinolaringoiatria e Odontoiatria
IRRCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG

M.G. COLUCCI

UOC di Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

D. CRESCENZI

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Roma

G. CRISTALLI

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" di Roma

A. CRISTOFANO

UOC di Oncologia Medica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

E. CROSETTI

SCDU Chirurgia Oncologica Cervico-Cefalica
IRCCS-FPO, Istituto di Candiolo, Torino

D. CUDA

Direttore UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza

G. D'AGOSTINO

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria
Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

A. D'ECCLESIA

UOC di Otorinolaringoiatria
IRRCSS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG

E. DALENA

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale San Giacomo, Monopoli, Bari

P. DALENA

Medicine and Surgery
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

G. DANESI

Direttore dell'UO ORL e del Dipartimento di Neuroscienze
Ospedale "Papa Giovanni XXIII", Bergamo

L. DE CAMPORA

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Roma

L. DELLA VECCHIA

Clinica ORL
Ospedale Macchi, ASST Settelaghi

P. DI BITONTO

UOC di Oncologia Medica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

F. DI GIULIANO

Dip. di Diagnostica Molecolare e Radiologia Interventistica, Radioterapia e Neuroradiologia
Fondazione PTV Policlinico "Tor Vergata", Roma

V. DI NICOLA

Prof. Associato, Clinica Otorinolaringoiatrica Universitaria
Policlinico di Bari

V.I. DIBENEDETTO

Scuola di specializzazione in Otorinolaringoiatria
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

A. ERRICO

UOC di Radioterapia Oncologica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

C. FABBRI

Clinica Otorinolaringoiatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

M. FERRINI

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale "M. Bufalini", Cesena

M.L. FIORELLA

Prof. Associato, Clinica Otorinolaringoiatrica Universitaria
Policlinico di Bari

L. FIRRISI

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Roma

G. GATTULLI

UOC di Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

D. GINOCCHIO

UOS Foniatria
Ospedale "L. Sacco", Milano

C. GRANDI

Direttore della UO di Otorinolaringoiatria
APSS, Presidio Ospedaliero "Santa Chiara", Trento

M. GRASSO

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedali Riuniti di Bergamo

A. INCAMMISA

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Roma

M. LAUS

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Roma

C.A. LEONE

Direttore della UOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
AORN Dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

M. LIONELLO

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale di Vittorio Veneto

G. LOVINO

UOC di Radioterapia Oncologica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

M. LUCIONI

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale di Vittorio Veneto

M. MAFFEI

UOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
AORN Dei Colli, Ospedale Monaldi di Napoli

M. MAGNANI

Direttore UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale "M. Bufalini", Cesena

T. MAINO

Logopedista, UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Bari

C. MALCANGI

UOC di Radioterapia Oncologica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

V. MANCIOCCO

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

V. MANNI

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedali Riuniti di Bergamo

P. MARCHESI

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

P. MARUZZI

UOS Foniatria
Ospedale "L. Sacco", Milano

A. MASELLI DEL GIUDICE

UOC di Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

G. MECCARIELLO

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria
Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

G. MERCANTE

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" di Roma

C. MIANI

Direttore SOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale di Tolmezzo-San Daniele

G. MOLINARI

UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

G. MOLTENI

UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Borgo Trento

F. MONTEVECCHI

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

V. MONTICONE

SCDU Otorinolaringoiatria
Università degli Studi di Torino

F. MOROLLI

Clinica Otorinolaringoiatrica
Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

F. MOZZANICA

UOS Foniatria
Ospedale "L. Sacco", Milano

G. D. PALLADINO

UOSVD Radiodiagnostica
ASL BT, Presidio Ospedaliero "Mons. Dimiccoli", Barletta

A. PALUMBO

Responsabile della UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

G. PAVAN

Clinica ORL
Ospedale Macchi, ASST Settelaghi

R. PELLINI

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

D. PETRONE

Direttore UOC di Otorinolaringoiatria
Ospede "Di Venere", Bari

P. PETRONE

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale "San Giacomo", Monopoli, Bari

M. PIEMONTE

Direttore SOC ORL
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine

F. PIERI

UO ORL
Ospedale "M. Bufalini", Cesena

N. PIZZORNI

UOS Foniatria, Dipartimento di Scienze Biomediche e cliniche L. Sacco
Ospedale Sacco, Milano

L. PRESUTTI

Direttore UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

A. PRETI

Clinica ORL
Ospedale Macchi, ASST Settelaghi

N. QUARANTA

Direttore UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Bari

M. RADICI

Direttore UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Roma

A. RICCI MACCARINI

UOC ORL
Ospedale "M. Bufalini", Cesena

G. RIZZOTTO

Direttore UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale di Vittorio Veneto

M.G. RUGIU

SOC ORL, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata
Presidio Ospedaliero Universitario "Santa Maria della Misericordia", Udine

C. RUSSO

UOC di Otorinolaringoiatria
Ospede "Di Venere", Bari

G. RUSSO

UOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
AORN Dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

D. SALSI

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza

L. SCARPONI

UOS di Foniatria
Ospedale "L. Sacco", Milano

A. SCHINDLER

UOS di Foniatria
Ospedale "L. Sacco", Milano

M. SESSA

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza

S. SICIGNANO

UOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
AORN Dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

M. SILVESTRINI

UO di Otorinolaringoiatria
APSS, Presidio Ospedaliero "Santa Chiara", Trento

M. SIMONE

UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

G. SPRIANO

Direttore della Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

M. STACCHINI

UO ORL
Ospedale "M. Bufalini", Cesena

G. SUCCO

Direttore SCU Chirurgia Oncologica Cervico-Cefalica
IRCCS-FPO, Istituto di Candiolo, Torino

D. TASSONE

UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

L. TOPAZIO

UOC di Otorinolaringoiatria
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG

E. VESPERINI

UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

C. VICINI

Direttore UO di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

C. VITI

UOC di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

S. ZORZI

Dipartimento di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

CENNI DI FISIOLOGIA E ANATOMIA CHIRURGICA DELLA LARINGE

P. PETRONE, F. BARBARA, P. DALENA, E. DALENA

LA POSIZIONE DELLA LARINGE NEL COLLO

La laringe è localizzata nel terzo anteriore del collo ed è legata all'osso ioide e alla mandibola per mezzo dei muscoli digastrico, stiloioideo, genioioideo e miloioideo. In basso, essa è connessa alla trachea.

La laringe varia la sua posizione nel collo a seconda dell'età del soggetto. In sezione sagittale, in età infantile, è localizzata a livello della terza-quarta vertebra cervicale, per poi discendere progressivamente intorno ai 2 anni di età e raggiungere il livello della sesta-settima vertebra cervicale in età adulta^{1,2}. La discesa della laringe continua nel paziente anziano, determinando un allungamento del *vocal tract* (6-8 mm nell'infante, 12-17 mm nell'adulto di sesso femminile, 17-23 mm nell'adulto di sesso maschile), con una conseguente progressiva riduzione del *vocal pitch*³.

Il numero degli anelli tracheali in posizione cervicale, cui essa è connessa, diminuisce proporzionalmente con l'aumentare dell'età del paziente (all'incirca otto nel paziente giovane adulto, sei nel paziente anziano). Per il minor numero di anelli tracheali cervicali a disposizione, le resezioni chirurgiche delle alte vie aeree diventano progressivamente meno semplici da eseguire nel paziente più anziano (fig. 1).

LE REGIONI DELLA LARINGE

La laringe si suddivide in tre regioni: sovraglottica, glottica e sottoglottica.

1. La regione sovraglottica è suddivisa in 5 segmenti: epiglottide sovraioidea, epiglottide infraioidea, faccia laringea delle pliche ariepiglottiche, aritenoidi e false corde. Un piano orizzontale si estende dal margine laterale del ventricolo a segnare la superficie inferiore della regione sovraglottica.
 2. Al di sotto di questo piano si identifica la regione glottica (rima glottica), composta dalle corde vocali vere e dallo spazio tra esse compreso. Le corde vocali vere sono costituite da epitelio, lamina propria superficiale, ligamento vocale (lamina propria intermedia e profonda), muscolo vocale. Il piano glottico si estende anteriormente dalla commissura anteriore, la giunzione delle corde vocali e dei ligamenti
-
-

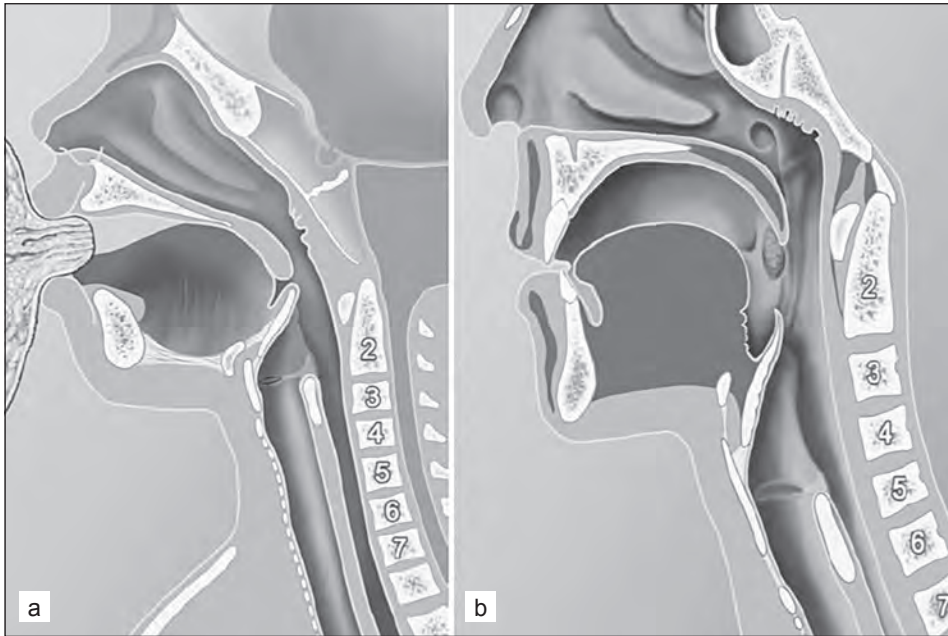


Fig. 1: Sezione sagittale della laringe in età infantile e in età adulta.

- a. La laringe in età infantile è posizionata nel collo all'altezza di C3-C4.
- b. A seguito dello sviluppo del tratto cervicale nel soggetto adulto, la laringe assume posizione a livello di C6-C7.⁴

vocali con la cartilagine tiroide, fino a raggiungere posteriormente il processo vocale della cartilagine aritenoidale.

3. Subito al di sotto del bordo inferiore della regione glottica si sviluppa la regione ipoglottica che si estende fino al bordo inferiore della cartilagine cricoidea.

LE CARTILAGINI E LE MEMBRANE

La struttura laringea è priva di strutture ossee. Sebbene sia collegata all'osso ioide che ne garantisce la stabilità, quest'ultimo non appartiene alle strutture laringee.

Essa è costituita esclusivamente da cartilagini ialine ed elastiche. Si riconoscono 3 cartilagini impari (epiglottide, tiroide, cricoide) e 3 cartilagini pari (aritenoidi, cartilagine cunicolata e cuneiforme). L'epiglottide è l'unica, tra esse, ad essere costituita da cartilagine elastica e non va incontro a processi di progressiva ossificazione che invece interessano l'intera laringe (eccezion fatta per le cartilagini cunicolata e cuneiforme) e si completano intorno ai 65 anni d'età, riducendo la mobilità del tratto laringeo e tracheale durante il trattamento chirurgico. I focolai di ossificazione

nelle cartilagini laringee contribuiscono al rischio di diffusione neoplastica delle cellule osteoclastiche di origine tumorale⁵. Nel caso dell'epiglottide, invece, la presenza di microscopiche perforazioni attraverso cui si distribuiscono vasi e ghiandole costituisce la via di diffusione di neoformazioni laringee verso il versante linguale.

La laringe è anche costituita da 6 membrane fibrose (ligamento ioepiglottico, ligamento tiroepiglottico, membrana tiroioidea, membrana quadrangolare, cono elastico, membrana cricotiroidea). La membrana tiroioidea nel paziente adulto è più ampia rispetto a quella del paziente in età pediatrica, questo fa sì che una procedura di resezione della laringe causi più facilmente problemi di deglutizione o aspirazione rispetto al paziente in età pediatrica. Con l'eccezione del ligamento tiroepiglottico, le cartilagini laringee e le membrane fibrose costituiscono una barriera naturale all'estensione di una patologia di neoformazione.

LA MUSCOLATURA INTRINSECA DELLA LARINGE

La muscolatura intrinseca laringea è responsabile di meccanismi di apertura glottica, di protezione delle vie respiratorie inferiori e di produzione della voce.

Muscoli abduuttori: cricoaritenideo posteriore.

Muscoli adduttori: cricoaritenideo laterale, interaritenideo.

Muscoli tensori: cricotiroideo, tiroaritenideo (fig. 2).

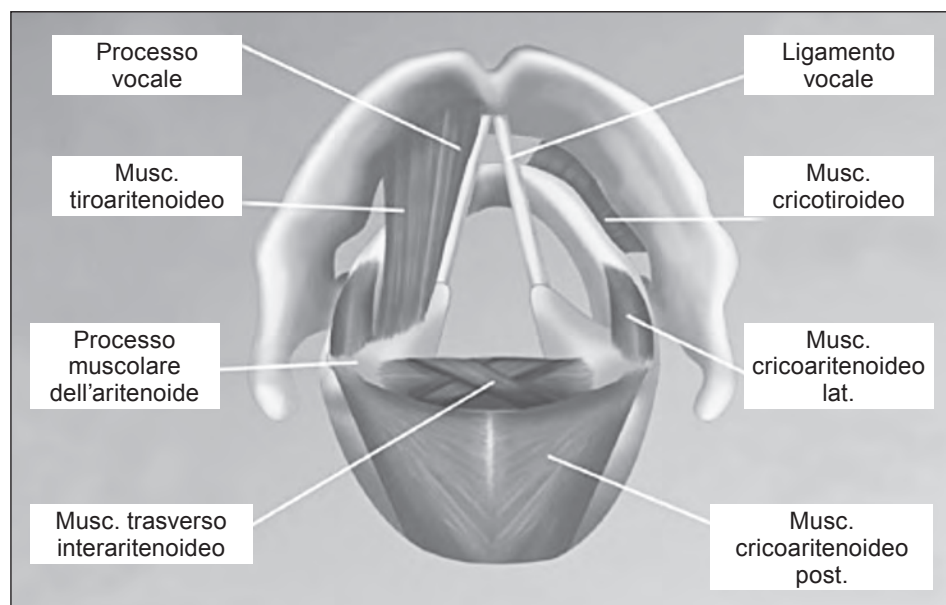


Fig. 2: Muscolatura intrinseca della laringe (visione dall'alto).⁴

La funzione di ogni singolo muscolo varia leggermente in funzione della posizione delle corde vocali. Il cricoaritenoidio posteriore, tradizionalmente identificato come muscolo unico è in realtà, secondo alcuni autori⁶, costituito da tre componenti muscolari (verticale, obliqua e orizzontale). Le componenti verticale e obliqua sono responsabili dell'abduzione delle corde vocali, mentre la componente orizzontale è responsabile della stabilizzazione aritenoidica in fonazione. L'azione del muscolo cricoaritenoidio posteriore nel suo complesso va a contrastare la funzione tensoria del muscolo tiroaritenoidio durante la fonazione per stabilizzare la cartilagine aritenoidica. Questo tipo di interazione tra muscoli agonisti e antagonisti è fondamentale per equilibrare la funzione muscolare laringea. Altri piccoli muscoli, come il tiroepiglottico e l'ariepiglottico svolgono ruoli minori: migliorano l'effetto sfinterico del vestibolo laringeo riducendo il ligamento vocale, e producono un abbassamento del *vocal pitch*.

I muscoli nella regione sovraglottica sono costituiti dall'estensione dei muscoli laringei intrinseci. I muscoli obliqui aritenoidici prendono origine dalla porzione posteriore del processo muscolare aritenoidico e si incrociano medialmente per inserirsi in corrispondenza dell'apice della cartilagine aritenoidica controlaterale. Alcune delle fibre continuano sotto forma di muscoli ariepiglottici, la cui funzione è principalmente quella di determinare il restringimento del vestibolo laringeo. Analogamente, alcune fibre del muscolo tiroaritenoidio si estendono nella faccia laterale della plica ariepiglottica e dell'epiglottide. Queste fibre danno corpo al muscolo tiroepiglottico e sono coinvolte nell'allargamento del vestibolo laringeo.

Gli interventi chirurgici, anche eseguiti per via endoscopica, possono migliorare la patologia di partenza, ma anche danneggiare il delicato equilibrio su cui si reggono questi muscoli. Con l'avanzare dell'età si registrano cambiamenti nella muscolatura con riduzione di elasticità, decremento dell'apporto sanguigno e del drenaggio linfatico, atrofia, rottura di fibre collagene. La scompaginazione dell'architettura interna delle fibre muscolari, l'incremento del tessuto connettivo e l'infiltrazione adiposa contribuiscono ad aumentare il *glottic gap* di origine epiteliale. Le modificazioni sono generalmente più estese nei soggetti di sesso maschile che in quelli di sesso femminile^{7,8}.

LA MUSCOLATURA ESTRINSECA

La muscolatura estrinseca supporta la laringe nei movimenti di innalzamento (ad opera dei muscoli sovraioidei) e abbassamento (ad opera dei muscoli sottoioidei) che si realizzano primariamente durante la deglutizione. Muscoli sovraioidei: digastrico, stiloioideo, miloioideo, genioioideo, ioglosso.

Muscoli sottoioidei: tiroioideo, sternotiroioideo, omoioideo, sternioioideo (fig. 3).

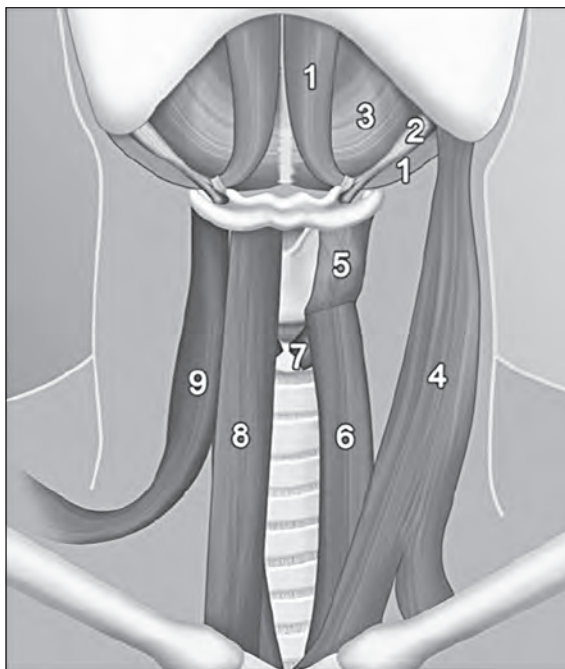


Fig. 3: Muscoli laringei estrinseci: (1) digastrico, (2) stiloioideo, (3) miloioideo, (4) sterno-cleidomastoideo, (5) tiroioideo, (6) sternotiroideo, (7) cricotiroideo, (8) sternoioideo, (9) omoioideo.⁴

L'INNERVAZIONE

L'innervazione sensoriale e motoria della laringe origina dal nervo vago che darà corpo al nervo laringeo superiore (SLN) e al nervo laringeo inferiore o ricorrente (RLN). Nell'ambito della chirurgia laringea e delle strutture ad essa circostanti, per preservare le funzioni della laringe, è fondamentale che il chirurgo abbia una dettagliata conoscenza del decorso di SLN e RLN. Il nervo laringeo superiore (SLN) provvede prevalentemente all'approvvigionamento sensoriale della regione glottica e sovraglottica, ma il suo ramo esterno fornisce anche l'innervazione motoria del muscolo cricotiroideo. Il RLN provvede all'innervazione sensoriale della regione ipoglottica, ma la sua funzione principale è quella di fornire l'innervazione motoria ai muscoli laringei intrinseci. L'ansa di Galeno, un'anastomosi tra il ramo interno del SLN e uno dei rami del RLN, fornisce l'innervazione motoria e l'innervazione sensoriale delle strutture endolarigee.

Il SNL lascia il tronco del nervo vago a livello del ganglio nodoso. Corre trasversalmente dietro l'arteria carotide, si avvicina alla laringe con il ramo laringeo superiore dell'arteria tiroidea superiore, per poi penetrare attraverso la membrana tiroioidea anteriore nel ligamento tiroioideo tra la rima superiore della tiroide e l'osso ioide⁹. Prima di entrare nella laringe, il SLN

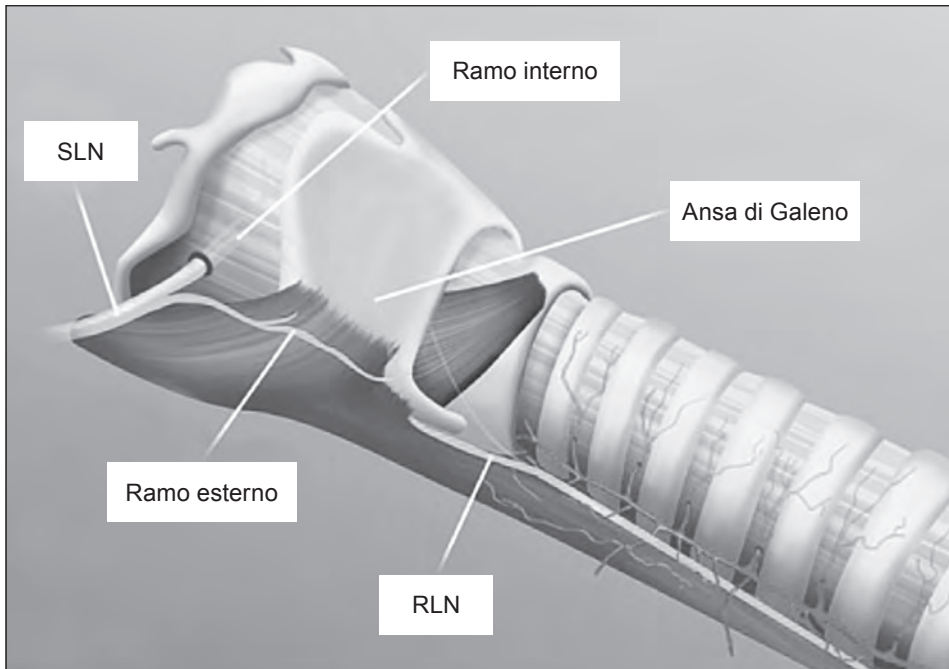


Fig. 4: Innervazione della laringe. SLN: il ramo interno si occupa della funzionalità sensoriale della regione glottica e sovraglottica; il ramo esterno si occupa della funzionalità motoria del muscolo cricotiroideo. RLN: si occupa della funzionalità motoria di tutti i muscoli intrinseci; provvede alla funzionalità sensoriale della regione ipoglottica. Ansa di Galeno: provvede alla funzionalità motoria e sensoriale delle strutture endolaringee.⁴

fornisce un ramo motore esterno più piccolo per il muscolo cricotiroideo che scorre sulla superficie esterna del muscolo costrittore, ove è a rischio di lesioni durante gli interventi chirurgici¹⁰.

Il RLN origina dal nervo vago. A sinistra, nel torace, si separa dal vago, passa attorno all'arco aortico, torna cranialmente nel solco tracheo-esofageo, e raggiunge la laringe posteriormente all'articolazione cricotiroidea. A destra, invece, passa sotto l'arteria succlavia, corre cranialmente nel solco tracheo-esofageo, va sul lato opposto ed entra in laringe dietro l'articolazione cricotiroidea¹¹. A causa della lunghezza, il RLN è sottoposto ad insulti di origine iatrogena durante la chirurgia intratoracica (a sinistra), laringo-tracheale, faringo-esofagea e tiroidea (bilateralmente). Il punto di ingresso del RLN nella laringe è posto esattamente dietro e sotto la cartilagine crico-tiroidea. A questo livello il nervo è protetto dal muscolo costrittore inferiore e dal muscolo crico-tiroideo (fig. 5).

In circa il 90% dei casi, il RLN si divide in due o tre rami alcuni millimetri prima di entrare nella laringe sotto il muscolo costrittore inferiore¹². Il ramo posteriore va dietro la mucosa del muscolo cricoaritenoidico posteriore, dove entra in stretto contatto con il bordo inferiore dell'anello cricoideo.

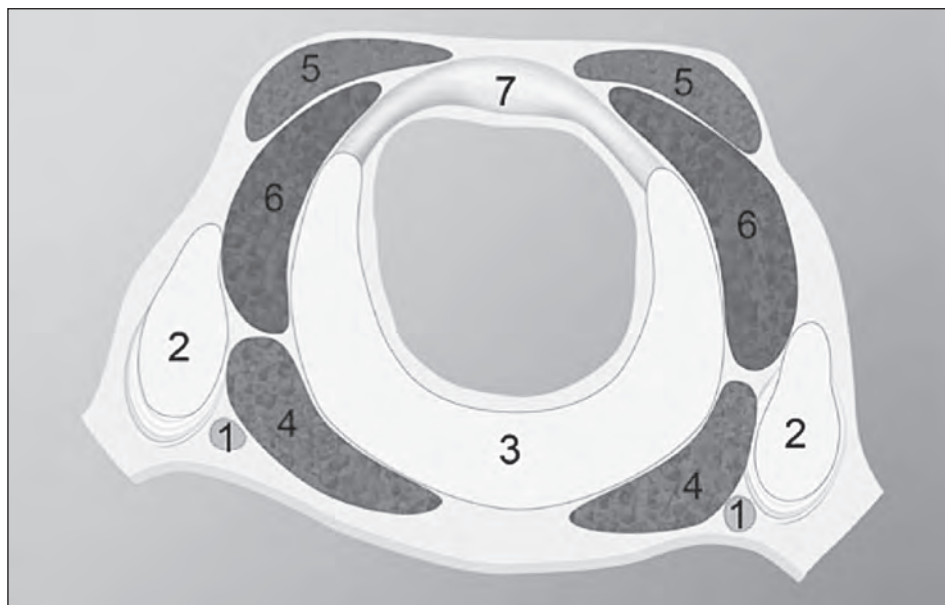


Fig. 5: Rapporti del RLN con l'articolazione cricotiroidea: (1) RLN, (2) articolazione crico-tiroidea, (3) anello cricoideo, (4) muscolo cricoaritenoido posteriore, (5) muscolo cricotiroideo, (6) muscolo cricoaritenoido laterale, (7) membrana cricotiroidea.⁴

Durante una anastomosi tiro-tracheale il chirurgo deve essere a conoscenza del danno potenziale sul nervo durante l'inserimento dei punti sull'anello cricoideo.

Per evitare danni a carico di SLN e RLN nella chirurgia laringea è mandatorio che il chirurgo ricordi che:

- le resezioni e le ricostruzioni laringotracheali devono essere eseguite con una incisione cartilaginea verticale in posizione mediana per evitare lesioni a carico di SLN e RLN;
- durante una resezione crico-tracheale parziale, il ribaltamento laterale del muscolo cricotiroideo, dalla posizione mediana verso la giunzione cricotiroidea, aiuta a proteggere il RLN e l'arteria laringea inferiore;
- durante l'esecuzione di anastomosi tiro-tracheali, in corso di resezione crico-tracheale parziale, i punti posteriori e postero-laterali devono emergere dal piano subpericondrale dell'anello cricoideo per evitare lesioni del RLN;
- l'accesso chirurgico alla laringe è meglio eseguito procedendo con la sezione dei muscoli tiroioidei sulla cartilagine tiroidea, e con l'incisione della membrana tiroioidea lungo il bordo superiore della cartilagine tiroidea fino al margine laterale del corno tiroideo superiore. Quest'ultimo può essere sezionato a questo livello senza correre rischi di lesione del fascio neurovascolare del SLN.

LA VASCOLARIZZAZIONE

La vascolarizzazione della laringe è supportata dai rami delle arterie tiroidee superiori e inferiori. L'arteria laringea superiore, ramo della tiroidea superiore, penetra nella membrana tiroioidea assieme al SLN, anteriormente al ligamento tiroioideo laterale, provvedendo all'irrorazione della regione glottica e sovraglottica^{13,14}. L'arteria laringea inferiore, ramo della tiroidea inferiore, raggiunge la laringe a livello della cartilagine cricotiroidea e provvede all'irrorazione dei muscoli cricotiroidei e dei muscoli costrittori inferiori, della regione glottica e ipoglottica, dove si anastomizza con i vasi dell'arteria laringea superiore. Durante una resezione crico-tracheale parziale, il ribaltamento laterale del muscolo cricotiroideo al di là dell'articolazione cricotiroidea, non protegge il solo RLN ma anche l'arteria laringea inferiore, preservando l'apporto vascolare alla regione ipoglottica.

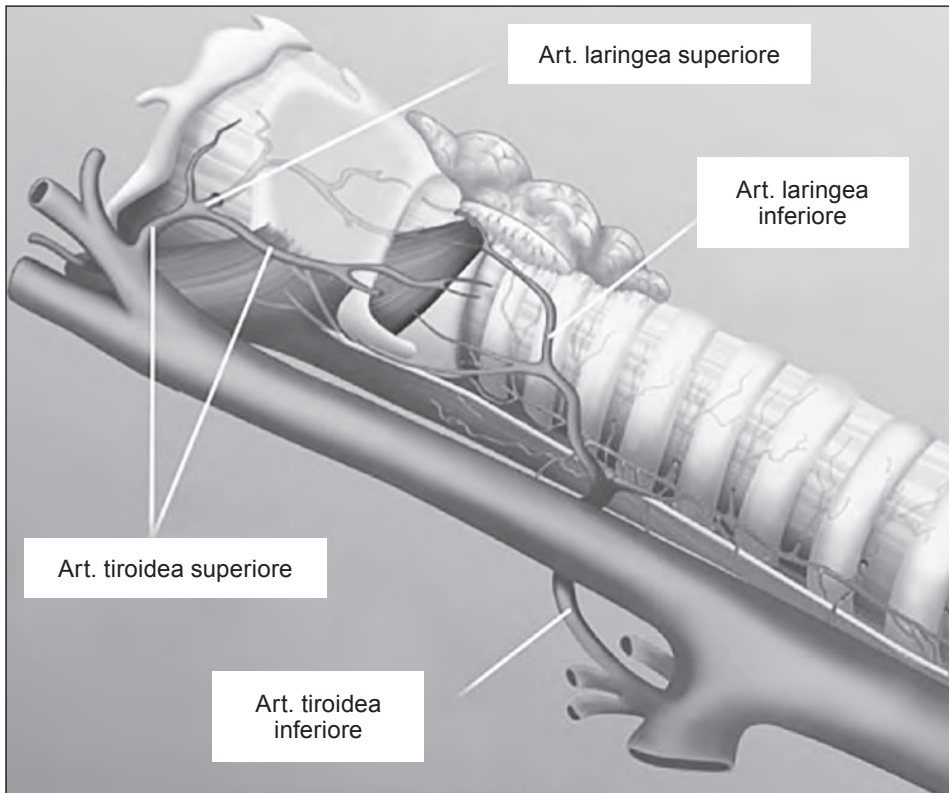


Fig. 6: Vascolarizzazione della laringe e della trachea cervicale. Le arterie laringee superiori e inferiori, provenienti dalle arterie tiroidee, forniscono sangue alla laringe con le anastomosi sviluppate attorno alla ghiandola tiroide e all'interno di essa. Si osservi la loro distribuzione lungo tutta la trachea, con anastomosi longitudinali e intercartilaginee trasversali.¹⁵

L'arteria tiroidea superiore non raggiunge direttamente con i suoi rami la trachea cervicale, ma si anastomizza con rami dell'arteria tiroidea inferiore in corrispondenza della ghiandola tiroidea, irrorando indirettamente la parete tracheale adiacente attraverso la capsula della ghiandola stessa. Nel suo segmento cervicale la trachea è irrorata dall'arteria tiroidea inferiore¹⁶, e nel suo segmento toracico invece dal sistema della succlavia e delle arterie bronchiali¹⁵. L'arteria tiroidea inferiore passa posteriormente alla guaina carotidea e nella maggior parte dei casi dà luogo a tre rami che raggiungono la giunzione tracheo-esofagea lateralmente, viaggiando anteriormente o posteriormente al RLN. La ricca rete vascolare submucosale endotracheale origina dalle arterie trasverse intercartilaginee derivate dall'anastomosi laterale longitudinale.

È fondamentale che il chirurgo ricordi che:

- la preservazione dell'apporto vascolare laterale tracheale è importante per mantenere l'apporto nutritivo alla regione tracheale che non deve essere resecata;
- la dissezione della trachea cervicale deve essere eseguita attraverso la scanalatura trachea-esofagea per non compromettere la vascolarizzazione laterale tracheale;
- nelle lesioni sotto-istmiche tiroidee, la preservazione della ghiandola tiroide nel tratto in contatto con la trachea consente di salvaguardare l'apporto vascolare tracheale;
- l'incisione della membrana tiroidea lungo il bordo superiore della cartilagine tiroidea permette un accesso più sicuro alla laringe;
- il ribaltamento laterale del muscolo cricotiroideo oltre l'articolazione cricotiroidea consente di proteggere il RLN e l'arteria laringea inferiore durante una resezione crico-tracheale parziale.

L'UNITÀ CRICOARITENOIDEA E LA NEOGLOTTIDE

Gli studi sulla motilità dell'articolazione cricoaritenoidea (UCA) sono pochi e molto limitati a causa del suo sito anatomico, poco accessibile in vivo, della scarsa ampiezza dei movimenti e della limitata risoluzione spaziale e temporale dei correnti strumenti di imaging.

Molti sono gli studi che hanno tentato di caratterizzare il movimento dell'UCA, ma nessuna descrizione è stata accettata in toto. Il movimento di questa articolazione è regolare, continuo e complesso¹⁷. Una delle descrizioni più spesso citate del movimento congiunto cricoaritenoideo (CA) è quella proposta da Sellars¹⁸.

Tre i movimenti dell'UCA, integrati tra loro, lungo tre vettori:

1. "rocking": movimento dell'aritenoido attorno all'asse longitudinale dell'articolazione cricoaritenoidea;
 2. "sliding": movimento dell'aritenoido lungo l'asse longitudinale del giunto;
-

3. “rotatinga”: movimento intorno ad un asse perpendicolare all’asse¹⁷ (fig. 7).

L’abduzione e l’adduzione delle aritenoidi non rappresenta un semplice movimento laterale e/o mediale. Durante l’abduzione il processo vocale si muove prevalentemente lateralmente, ma compie anche una piccola

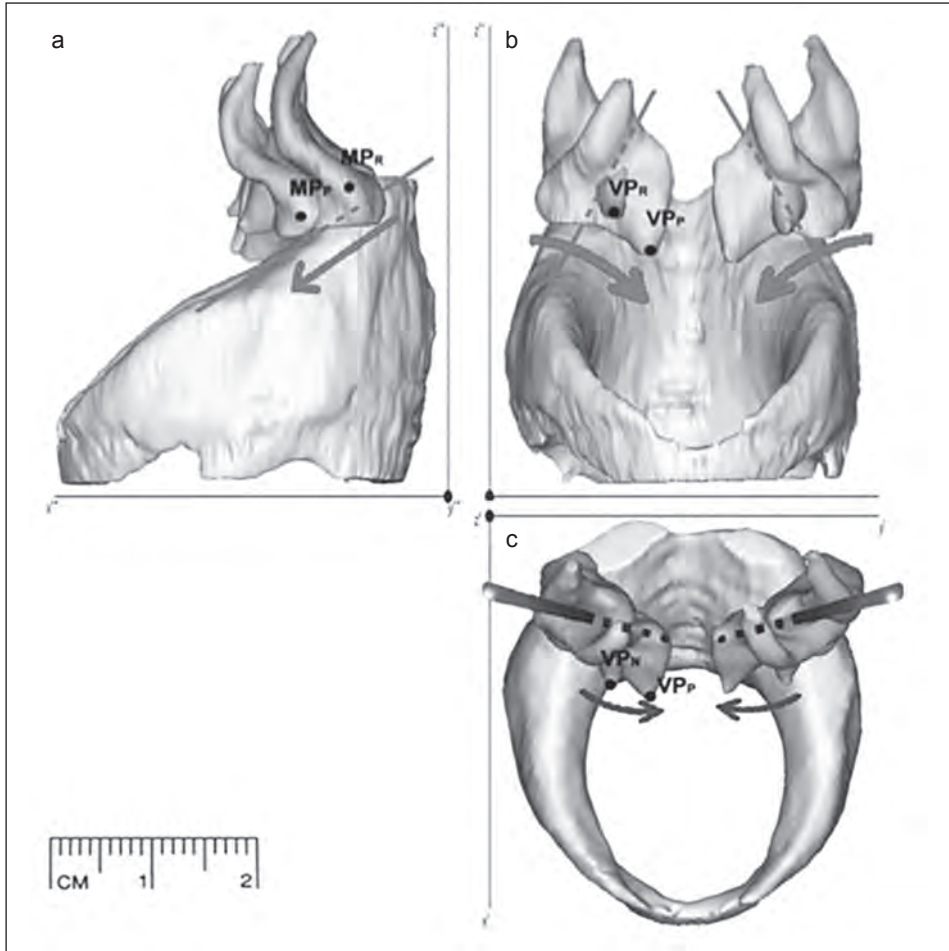


Fig. 7: Unità cricoaritenoidica (UCA): MP_R processo muscolare (posizione respiratoria), MP_P (posizione fonatoria), VP_R processo vocale (posizione respiratoria), VP_P processo vocale (posizione fonatoria). Proiezione laterolaterale (a), frontale (b), superiore (c) di una ricostruzione TC 3D ad alta risoluzione che mostra la posizione dell’UCA durante la fonazione e la respirazione.

- “Sliding” lungo l’asse longitudinale dell’UCA (linea tratteggiata);
- “Rocking” intorno l’asse longitudinale dell’UCA (linea tratteggiata);
- “Rotation” intorno ad un asse perpendicolare all’asse longitudinale dell’UCA (linea continua).²³

quota di movimento verso l'alto. Si descrive anche una esigua quota di movimento anteroposteriore, sebbene molto trascurabile. Durante l'adduzione, il processo vocale si muove prevalentemente in senso mediale ma anche verso il basso¹⁷.

Le varie strutture legamentose della laringe svolgono anch'esse un ruolo importante nella regolazione del movimento dell'aritenoido. Il cono elastico limita i movimenti di abduzione ed adduzione e contribuisce ad impedire un elevato dislocamento del processo vocale durante l'adduzione, mentre le corde vocali (lamina quadrangolare) impediscono lo spostamento posteriore del processo vocale. Il legamento cricoaritenoido sembra svolgere un ruolo importante nella stabilizzazione dell'articolazione CA durante l'abduzione, soprattutto per quanto riguarda la sua componente di fibre posteriori^{17,19}. Questo forte legamento impedisce anche una dislocazione anteriore dell'aritenoido. Il legamento capsulare posteriore limita lo spostamento anteriore e superiore del processo vocale durante l'adduzione^{20,21}. I legamenti capsulari anteriori e posteriori limitano inoltre l'escursione laterale del corpo dell'aritenoido durante l'abduzione^{17,22}. Questi legamenti rafforzano la capsula articolata altrimenti lessa e sottile nella porzione mediale e posteriore²³.

Il puntuale inquadramento anatomofunzionale dell'UCA, permette di introdurre il concetto di "neoglottide". La neoglottide va considerata, schematicamente, come una struttura concentrica, fondamentale perché la laringe operata possa successivamente essere riabilitata alle sue funzioni fondamentali: respiratoria, deglutitoria, fonatoria²⁴.

La neoglottide rappresenta una struttura a 360°, la cui metà anteriore è costituita dalla base lingua e, se preservata, dalla porzione sovraioidea dell'epiglottide (CHEP, THEP). La metà posteriore, invece, è costituita da almeno un'UCA integra e funzionante²⁵.

Per il corretto funzionamento della neoglottide, è fondamentale, oltre all'integrità di tutte le strutture, la corretta giustapposizione spaziale della metà anteriore a quella posteriore. È infatti sulla corretta disposizione spaziale di queste strutture e sul loro funzionamento ottimale che si fondano i principi di chirurgia ricostruttiva della laringe e i successivi presupposti riabilitativi, così come l'alterazione di questo fine equilibrio rappresenta il principale fattore di insuccesso chirurgico-riabilitativo.

Fondamentale e facilmente intuibile è inoltre il terzo presupposto per una neoglottide funzionante: l'integrazione di quest'ultima con strutture cervicali. A tal proposito è dirimente una corretta stabilizzazione della pesia mediante la giusta sovrapposizione tra la concavità dell'osso ioide e quella della cartilagine cricoide o dei primi anelli tracheali (in caso di THP/ THEP).

La deglutizione, la respirazione e la fonazione evidenziano dinamiche complesse che si integrano tra loro. L'integrazione è garantita da un corretto assetto neuro-muscolare e da un buon grado di libertà articolare crico-aritenoidoidea.

Presupposto per il ripristino della funzione respiratoria è la presenza di un lume sufficientemente ampio lungo tutta la sua estensione. Esso è garantito “in primis” dalla creazione di una plessia corretta, durante l’atto chirurgico. L’ampliamento del lume respiratorio durante ogni singolo atto respiratorio è invece garantito dal muscolo cricoaritenoidico posteriore. La contrazione di questo muscolo determinerà infatti un movimento sui tre piani dello spazio del corpo dell’aritenoidico e del processo vocale con direzione dall’interno verso l’esterno, dal basso verso l’alto e dall’avanti all’indietro. Tali movimenti risultano nell’abduzione del corpo aritenoidico che rende così il lume respiratorio più ampio.

La deglutizione e la fonazione invece sono funzioni più complesse e necessitano entrambe della competenza dello sfintere della neoglottide.

La competenza della metà posteriore del “neofintere” è garantita dall’UCA e dall’azione antagonista e sinergica della sua componente muscolare. Il muscolo cricoaritenoidico laterale svolge una funzione opposta a quella del posteriore, spostando il processo muscolare in avanti e verso il basso. La risultante è un movimento del processo vocale e del corpo dell’aritenoidico dall’indietro in avanti, dall’alto in basso e dall’esterno verso l’interno. Alla contrazione del muscolo cricoaritenoidico laterale segue il sinergico rilasciamento del muscolo cricoaritenoidico posteriore, meccanismo regolato dalle fibre ricorrenti. Quando vengono preservate entrambe le aritenoidi il muscolo interaritenoidico svolge un’azione sinergica al cricoaritenoidico laterale, avvicinando alla sagittale le facce mediali delle cartilagini aritenoidiche, favorendo il movimento risultante di adduzione e di chiusura posteriore della neoglottide.

La competenza della metà anteriore della neoglottide invece è garantita dalla retropulsione della base lingua che si porta posteriormente e verso il basso. Quando presente, la porzione sovraioidea dell’epiglottide lavora in maniera sinergica alla base lingua, a patto che segua i movimenti infero-posteriori di questa in maniera solidale e non ostacoli il flusso aereo creando ostruzione. Anche in tal caso rimane fondamentale l’allestimento di una plessia corretta.

Nei meccanismi di deglutizione e fonazione, la dinamica dello sfintere neoglottico sarà differente: nella deglutizione, la retropulsione della lingua è un meccanismo attivo e permette la chiusura della neoglottide; nella fonazione, invece, la retropulsione linguale ha il solo scopo di garantire una competenza glottica, mentre è fondamentale la partecipazione dell’UCA. Altro aspetto fondamentale nella fonazione è prendere in considerazione il movimento della mucosa e la sua vibrazione, fondamentale per la produzione della voce. La componente vibratoria fondamentale è costituita dalla mucosa dei cappucci aritenoidici, e, assieme, quando presenti (CHEP-THEP), entrano in compartecipazione anche la mucosa dell’epiglottide e dei seni piriformi.

Bibliografia

1. Henick DH, Holinger LD. Laryngeal development. In: Holinger LD, Lusk RP, Green CG (eds). *Pediatric laryngology and bronchoesophagoscopy*. New York: Lippincott-Raven, Philadelphia; 1997. p. 1-17.
 2. Laitman JT. The anatomy of human speech. *Natural History*. 1984;93:20-27.
 3. Sataloff RT, Linville SE. The effects of age in the voice. In: *Geriatric Otolaryngology*. Taylor & Francis Group. 2006;348-360.
 4. Monnier P ed. *Pediatric Airway Surgery*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
 5. Michaels L, Gregor RT. Examination of the larynx in the histopathology laboratory. *J Clin Pathol*. 1980 Aug;33(8):705-710.
 6. Sanders I, Wu BL, Mu L, et al. The innervation of the human posterior cricoarytenoid muscle: evidence for at least two neuromuscular compartments. *Laryngoscope*. 1994;104(7):880-4.
 7. Sataloff RT, Linville SE. The effects of age in the voice. In: *Geriatric Otolaryngology*. Taylor & Francis Group. 2006;348-360.
 8. Slavit DH. Phonosurgery in the elderly: a review. *Ear Nose Throat J*. 1999 Jul;78(7):505-9, 512.
 9. Durham, CF, Harrison TS. The surgical anatomy of the superior laryngeal nerve. *Surg Gynecol Obstet*. 1964;118,38-44.
 10. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck*. 1992;14:380-383.
 11. Wang C. The use of the inferior cornu of the thyroid cartilage in identifying the recurrent laryngeal nerve. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;140:91-94.
 12. Schweizer, V., Dorfl, J.: The anatomy of the inferior laryngeal nerve. *Clin. Otolaryngol Allied Sci*. 1997; 22, 362-369.
 13. Tucker GF, Tucker JA, Vidic B. Anatomy and development of the cricoid: serial-section whole organ study of perinatal larynges. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977;86:766-769.
 14. Tucker HM. Anatomy of the larynx. In: Tucker HM (ed). *The Larynx*. New York: Thieme, Stuttgart; 1993. p. 12.
 15. Salassa JR. Gross and microscopical blood supply of the trachea. *Ann Thorac Surg*. 1977;24:100-107.
 16. Miura T, Grillo HC. The contribution of the inferior thyroid artery to the blood supply of the human trachea. *Surg Gynecol Obstet*. 1966;123:99-102.
 17. Wang RC. Three-dimensional analysis of cricoarytenoid joint motion. *Laryngoscope Suppl*. 1998;86:1-17.
 18. Sellars I, Sellars S. Cricorytenoid joint structure and function. *J Laryngol Otol*. 1983;97:1027-1034.
 19. Reidenbach MM. The cricoarytenoid ligament: its morphology and possible implications for vocal cord movements. *Surg Radiol Anat*. 1995;17:307-310.
 20. Kasperbauer JL. A biomechanical study of the human cricoarytenoid joint. *Laryngoscope*. 1998;108:1704-1711.
 21. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. 11th edn. Philadelphia: Lippincott; 2010.
 22. Storck C, Juergens P, Fischer C, et al. Biomechanics of the cricoarytenoid joint: three-dimensional imaging and vector analysis. *J Voice*. 2010;25(4):406-410.
-
-

23. Storck C, Juergens P, Fischer C, et al. Three-dimensional imaging of the larynx for pre-operative planning of laryngeal framework surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:557-563.
 24. Piquet JJ, Chevalier D, Lacau-StGuily J, Guatterie M, Lozano V. Après exérèse horizontale glottique, susglottique, glosso-sus-glottique et hémipharyngolaryngée. In: Traissac L, editor. *Réhabilitation de la voix et de la déglutition après chirurgie partielle ou totale du larynx.* Société française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale. Paris: Arnette; 1992. p. 173-192.
 25. Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, Pazziaia T. Subtotal laryngectomy with tracheohyoidopexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope.* 2006;116:1907-1917.
-

CLASSIFICAZIONI DELLE LARINGECTOMIE RICOSTRUTTIVE

M. G. COLUCCI, M. BARBARA,
F. CARITI, V. I. DIBENEDETTO, F. BARBARA

L'idea di trattamento chirurgico delle neoplasie laringee risale alla fine del '700 con i primi tentativi di approccio alla regione tracheo-laringea ai fini di migliorare la respirazione nei casi di tumore avanzato del laringe. A seguito del primo intervento di laringectomia totale, eseguito da Billroth nel 1873, l'attenzione si è spostata verso un concetto di conservazione d'organo, intuendo che la presenza di strutture anatomiche laringee pari, simmetriche e speculari nelle funzioni fisiologiche, potesse essere utilizzata ai fini chirurgici per la ricostruzione e il mantenimento delle sue funzioni: respirazione, deglutizione, fonazione. Perseguendo questo principio, cinque anni dopo, lo stesso autore eseguirà la prima emilaringectomia. Il perfezionamento degli studi anatomici e radiologici di Ruviere e Baclesse durante gli anni seguenti consentirono l'individuazione di barriere anatomiche utili alla limitazione dell'estensione neoplastica. Il merito di aver applicato tali studi alla clinica si deve a JM Alonso che nel 1939 durante la valutazione dei tumori glottici ideò il concetto di "barriera" glottica basandosi sul presupposto che la gran parte dei tumori da lui riscontrati non superavano il fondo del ventricolo e pertanto, immaginando la presenza una linea ideale a tale livello, codificò l'intervento di **laringectomia totale sopraglottica (LOS)**. Diversi autori hanno partecipato all'evoluzione della chirurgia laringea arrivando nel 1959 all'introduzione delle laringectomie subtotali ricostruttive (LSR) proposte da Majer E. H. e Rieder. Tale procedura si proponeva di ripristinare la continuità tracheale dopo laringectomia parziale, ma le numerose complicazione infettivologiche e broncopolmonari ne ridussero in breve tempo l'utilizzo clinico.

L'intento di perfezionare le tecniche conservative portò durante gli anni '60 alla codifica da parte di autori quali Majer-Piquet e Labayle delle **laringectomie sopracricoidie (SCLP)**, che per lungo tempo hanno rappresentato lo standard di trattamento per i tumori glottici e sovraglottici in stadio precoce e localmente avanzati (cT1b-cT2, selezionati cT3) mentre per i tumori sottoglottici la laringectomia totale rappresentava ancora la tecnica di riferimento. Il superamento di questo limite si deve a Serafini che negli anni '70 estese il piano di resezione alla regione sottoglottica, eseguendo la prima tracheo-iodopessia. Gli scarsi risultati funzionali indussero i vari autori a ricodificare questo tipo di chirurgia con l'introduzione

nel 2006, ad opera di Succo e Rizzotto, delle laringectomie sub totali con tracheo-ioidopessia o **laringectomia subtotale sopratracheale (STL)**. Tale intervento chirurgico in virtù dell'ampliamento della base di resezione consentiva il trattamento dei cT3 e alcuni cT4 sovraglottici e glottici. Ulteriore innovazione è stata la classificazione degli interventi parziali in comparti orizzontali identificati in base al limite inferiore del piano di resezione, le **laringectomie orizzontali (HOLS)**.

CLASSIFICAZIONE HOLS

Le laringectomie orizzontali sono state concepite con la volontà di standardizzare gli interventi parziali sul laringe identificando non soltanto il livello di resezione ma anche la sua estensione nelle tre dimensioni. L'importanza della corretta identificazione del piano di resezione risiede nella possibilità di limitare il ricorso a chirurgie di recupero attraverso il corretto rispetto delle unità anatomico-funzionali di barriera, l'identificazione di un piano anatomico ben valutabile in caso di pianificazione di trattamento RT ed evitare estensioni chirurgiche non corrette o non necessarie.

Tale suddivisione permette, per altro, di eseguire una resezione delle strutture laringee integrando lo stadio T ed N attraverso l'accesso chirurgico non soltanto alla malattia ma anche alle vie linfatiche di drenaggio, consentendo una radicalità oncologica equiparabile a quella delle laringectomie totali.

Valore aggiunto di questa metodica è la modulabilità dell'approccio chirurgico, anche in corso d'intervento, attraverso allargamenti di resezione standardizzati fino al raggiungimento della massima estensione chirurgica possibile rappresentata dalla sola unità crico-aritenoidea funzionante.

Le laringectomie orizzontali vengono suddivise in 3 tipi:

- **Tipo I: Sovraglottica (HLS),**
- **Tipo II: Sopracricoidea (SCL),**
- **Tipo III: Sopratracheale (STL-THEP/THP).**

L'estensione della resezione viene identificata con un suffisso standardizzato:

- A – Estensione all'aritenoide, la specifica di lato viene attribuita a quella resecata,
- B – Estensione superiore,
- C – Estensione inferiore,
- D – Estensione laterale.

Secondo tale schema pertanto la classificazione delle HOLS in base alla sede:

- TIPO I: HLS (LARINGECTOMIA ORIZZONTALE SOVRAGLOTTICA).
L'indicazione chirurgica viene riservata ai carcinomi situati in sede sovraglottica.
-

L'intervento presuppone il sacrificio dell'epiglottide, dello spazio pre epiglottico, pliche ariepiglottiche, bande ventricolari. Il limite inferiore della resezione è rappresentato dal piano glottico.

Tale tipologia presuppone l'obiettivo di:

- preservazione delle due aritenoidi,
- risparmio della mucosa ipofaringea e ricostruzione di un ampio del seno piriforme,
- preservazione del nervo laringeo superiore.

+ A: HSL + estensione ad una aritenoide. Indicazioni:

- * T1 Sopraglottico: epiglottide infraioidea,
- * T2 Sopraglottico mediano: epiglottide sopra e infraioidea,
- * T2 Sopraglottico laterale: banda ventricolare e plica aritenoidica,
- * T3 Sopraglottico: loggia pre-epiglottica.

+ B: HSL + estensione alla base della lingua. Indicazioni:

- * T2 sopraglottico: mucosa della vallecola e della base lingua,
- * T4a sopraglottica: base della lingua.

+ C: HSL + estensione alla corda vocale. Indicazioni:

- * T2 sopraglottico: esteso alla parete mediale del seno piriforme.

+ D: HSL + estensione al seno piriforme. Indicazioni:

- * T2 sopraglottico: esteso all'aritenoide e/o cvv.

- TIPO II: HSL SOVRACRICOIDEA CON CRICO-IOIDO- EPIGLOTTOPESSIA (SCL-CHEP)

Tale tipologia d'intervento viene programmata per carcinomi glottici bicordali, cordo-ventricolari e per carcinomi glottici con iniziale estensione sottoglottica. Il limite inferiore del piano di resezione è rappresentato dal bordo superiore dell'anello cricoideo. Questa metodica viene pertanto riservata ai tumori glottici non interessanti la regione sovraioidea dell'epiglottide, lo spazio pre epiglottico e gli spazi paraglottici superiori.

SCL -CHEP (Type IIa). Asportazione della laringe con risparmio di entrambe le aritenoidi e la metà superiore dell'epiglottide. Indicazioni:

- * T1b glottico,
- * T2 glottico commessure anteriore,
- * T2 glottico sottoglottico anteriore.

SCL -CHEP +A (Type IIa +A). Asportazione della laringe con risparmio una aritenoide e la metà superiore dell'epiglottide. Indicazioni:

- * T2 glottico con ipomobilità,
- * T2 glottico-sopraglottico (cordo ventricolare),
- * T2 glottico ad iniziale interessamento sottocordale laterale,
- * T3 glottico.

Laringectomia sopracricoidea con circo -ioidopessia (SCL-CHP). Questa variante di laringectomia orizzontale viene riservata ai tumori a sede sopraglottica o ad iniziale estensione glottica. Come

nella precedente metodica, ai fini nali, l'obiettivo è il risparmio dell'unità crico-aritenoidea (aritenoide, emicestone cricoideo omolaterale, nervo ricorrente omolaterale) mentre viene sacrificata, invece, l'intera cartilagine epiglottide con il contenuto dello spazio pre epiglottico. Il limite inferiore della resezione viene identificato sempre dal bordo superiore dell'anello cricoideo.

SCL -CHP (type II b). Indicazioni:

- * T2 sopraglottico esteso alla glottide anteriore,
- * T3 sopraglottico esteso alla glottide anteriore.

SCL -CHP +A (type IIb +A). Indicazioni:

- * T3 sopraglottico con una corda ipomobile o fissa,
- * T3 transglottico con una corda ipomobile o fissa.

- **LARINGECTOMIA SOPRATRACHEALE CON TRACHEA -IODO -EPIGLOTTOPESSIA (STL- THEP).**

Tale metodica trova indicazione nei carcinomi sottoglottici originanti dalla commessura anteriore e carcinomi glottici-ipoglottici laterali. La procedura prevede il risparmio dell'unità crico aritenoidea (aritenoide, emicestone cricoideo e nervo ricorrente omolaterale), e della metà superiore dell'epiglottide. Il limite inferiore della resezione viene posto al I anello tracheale.

STL -THEP (Type III a). Indicazioni:

- * T2 glottico-ipoglottico anteriore che giunge in prossimità dell'anello cricoide,
- * T4a glottico-ipoglottico anteriore con invasione della cartilagine e/o membrana cricotiroidea.

STL- THEP+A (Type IIIa +A). Indicazioni:

- * T2 glottico-ipoglottico laterale,
- * T3 glottico-ipoglottico con una corda fissa, minima invasione della cartilagine tiroide o cricoide.

LARINGECTOMIA SUBTOTALE GLOTTICO-IPOGLOTTICA (GIL)

Tale metodica viene riservata ai tumori ad estensione glottica o glottico ipoglottici.

Il piano di resezione viene posto a livello di un piano superiore passante per il pavimento del ventricolo e per le articolazioni crico-aritenoidee ed il piano inferiore passante fra cricoide e I o II anello tracheale.

GIL: Risparmio della regione sopraglottica. La tracheo-tiropepsia consente il ripristino della continuità della via aerea.

Indicazioni: Carcinomi sotto glottici interessanti l'anello e il castone cricoide T2 sotto glottico anteriore e laterale che giunge all'anello ed al castone cricoide ma non interessante il castone circo- aritenoideo T4a sottoglottico laterale che giunge sino all'anello ed al castone cricoideo ed interessa l'articolazione crico-aritenoidea.

GIL +A: T2 sottoglottico laterale, interessamento dell'anello, castone cricoideo ed articolazione crico-aritenoidea.

Ulteriore potenzialità di questa classificazione si riscontra nella possibilità di ampliamento della resezione chirurgica, anche in corso di intervento, rimanendo sempre nell'ambito di una chirurgia ricostruttiva. Qualora il T della neoplasia risultasse più esteso e si rendesse necessario allargare il campo di resezione viene contemplata la possibilità di rimodulazione dell'intervento secondo il seguente schema:

- HSL può estendersi in CHP,
- CHEP può estendersi in CHEP +A,
- CHEP può estendersi in CHP,
- CHEP può estendersi in THEP,
- THEP può estendersi in THP.

In conclusione il sistema classificativo HOLS ha di fatto semplificato la modalità di approccio alla chirurgia laringea grazie alla sua semplicità, facile applicabilità e rendendo univoco l'approccio chirurgico alla patologia neoplastica laringea.

Il sistema che comprende 13 differenti modalità di intervento, ognuno con differenti indicazioni sulla base del grado di estensione, sede, staging e patologia della lesione neoplastica, consente di ottenere, inoltre, una radicalità oncologica sia su T che su N al pari di una chirurgia totale.



Bibliografia

1. Alonso JM. Conservative surgery of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1947;51:633-42.
 2. Mayer EH, Rieder W. Technique de laryngectomie permettant de conserver la perméabilité respiratoire (La cricohyoidopexie) *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1959;76:677-81.
 3. Serafini I. Reconstructive laryngectomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 1972;93:23-32.
 4. Labile S, Bismuth R. La laryngectomie totale avec reconstruction. *Ann Otol-laryngol.* 1971;88:219-28.
 5. Piquet JJ, et al. La Crico-hyoido-épiglotto-pexie. Technique opératoire et résultats fonctionnels. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1974;91:681-90.
 6. Bocca E. Supraglottic cancer. *Laryngoscope.* 1975;85:1318-26.
 7. Laccourreye H, et al. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope.* 1990 Jul;100(7): 735-41.
 8. Rizzotto G, et al. Subtotal laryngectomy with tracheohyoidopexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope.* 2006 Oct;116:1907-17.
-

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE

P. PETRONE, C. RUSSO, E. DALENA, D. PETRONE

Sebbene le laringectomie totali rappresentino ancora oggi il trattamento più appropriato in alcuni tumori avanzati della laringe, le laringectomie ricostruttive costituiscono ormai un approccio codificato, che attraverso il sacrificio di parte della laringe nel rispetto della radicalità oncologica, consentono la conservazione delle funzioni fonatoria e deglutitoria con la definitiva chiusura del tracheostoma. Esse rappresentano un'importante opzione terapeutica sia nel trattamento primario che nel trattamento di recupero, dove risulta di ancora maggiore importanza l'attenta valutazione della biologia del tumore, della stadiazione della neoplasia, delle caratteristiche cliniche del paziente, nonché della valutazione del trattamento precedentemente fallito.

Eseguita per la prima volta da Foederl nel 1896, successivamente ripresa prima da Majer e Riedel nel 1959 poi da Serafini (1970), Labayle (1971) e Piquet (1974). In Italia, già negli anni '70, grazie a Serafini, le laringectomie parziali sopracricoidee (SCL) vengono introdotte come intervento per il trattamento chirurgico radicale degli stadi precoci e localmente avanzati di carcinoma laringeo, trovando dalla seconda metà degli anni ottanta larga diffusione anche in Europa.

Le laringectomie subtotali sovracricoidee annoverano nel proprio contesto diverse varianti definite in base alle strutture coinvolte nella fase ricostruttiva. Si distinguono, pertanto le cricoiodoepiglottopessie (CHEP) nei tumori glottici, in cui viene preservata una o entrambe le aritenoidi con la porzione superiore dell'epiglottide; le cricoioidopessie (CHP) dove si realizza il sacrificio dell'intera epiglottide preservando una o entrambe le aritenoidi nei tumori transglottici.

Si arriva infine alle laringectomie subtotali sovratracheali (STL) introdotte da Lacourreye, Rizzotto e Succo, dove l'estensione inferiore della resezione estende le indicazioni dell'intervento ai tumori ad estrinsecazione ipoglottica.

Condizioni necessarie che accomunano le laringectomie ricostruttive ed indispensabili per il ripristino funzionale sono la salvaguardia almeno di un'unità cricoaritenoidica, la conservazione della mucosa ipofaringea ed un'adeguata ricostruzione.

Le laringectomie ricostruttive classificate in cricoioideoepiglottopessia (CHEP), cricoioiodopessia (CHP), tracheoioideoepiglottopessia (THEP) e tracheoioiodopessia (THIP) vengono oggi menzionate anche secondo il sistema HOLS (Horizontal Laryngectomy System), in cui nelle HOLS tipo I si fa riferimento alle laringectomie sovraglottiche, nelle HOLS tipo II e III si includono gli interventi di nostro interesse.

CHEP / HOLS II

L'intervento di cricoioideoepiglottopessia consiste nell'asportazione di parte della laringe, preservando la porzione superiore dell'epiglottide ed una o entrambe le aritenoidi, con il limite inferiore dell'asportazione passante per il bordo superiore dell'anello cricoideo ed abboccamento superiore all'osso ioide (fig. 1,2).

Indicazioni

La cricoioideoepiglottopessia con conservazione di entrambe le aritenoidi (HOLS IIa) (fig. 3) trova indicazione nei:

- T1b glottico,
- T2 glottico per estensione sottoglottica anteriore.

La cricoioideoepiglottopessia con conservazione di un'aritenoido (HOLS IIa+ A) (fig. 4) trova indicazione nei:

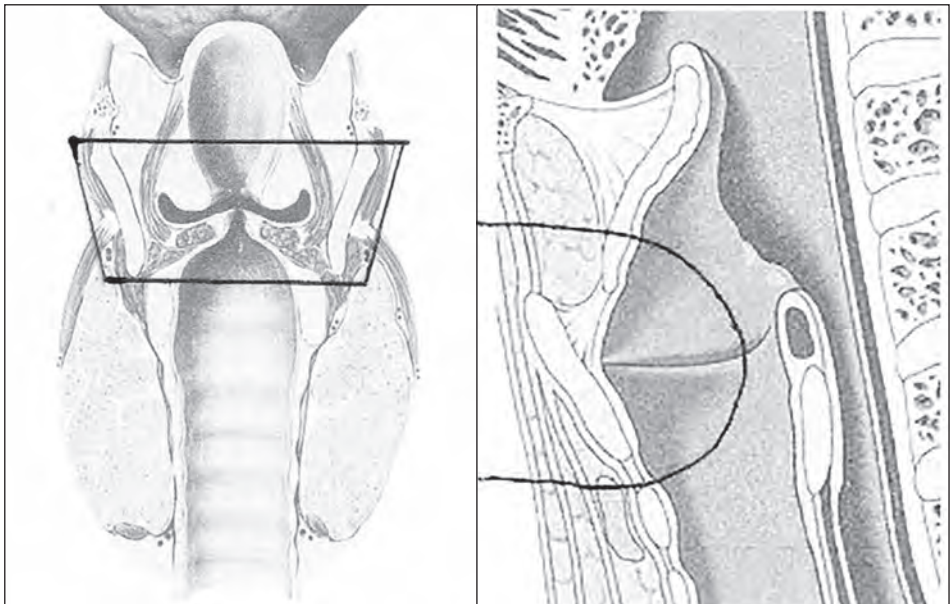


Fig. 1, 2

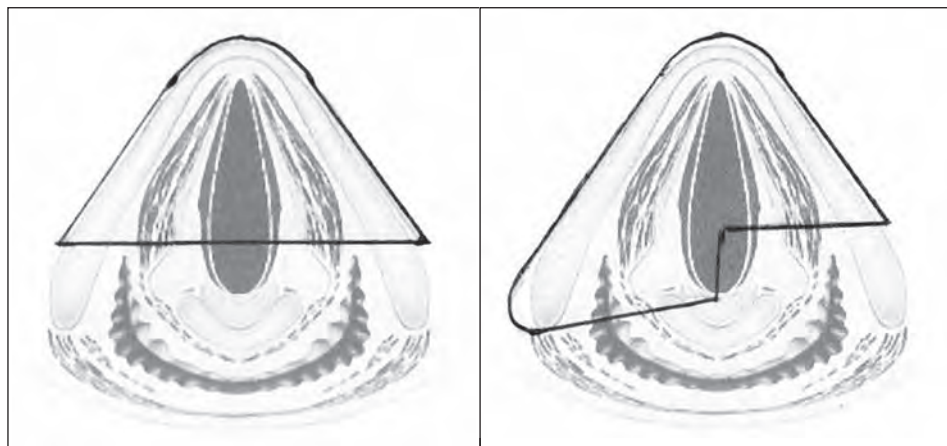


Fig. 3, 4

- T2 glottico con ipomobilità cordale,
- T2 glottico per estensione cordo-ventricolare,
- T2 glottico con iniziale interessamento sottocordale laterale,
- T3 glottico con interessamento paraglottico e/o con fissità cordale e/o erosione della corticale interna della cartilagine tiroide,
- T4a glottico con limitata invasione alla cartilagine tiroidea senza estensione al pericondrio esterno.

Le controindicazioni a tale tipo di interventi sono:

- interessamento della commessura posteriore,
- interessamento della mucosa di entrambe le aritenoidi,
- fissità aritenoidea,
- estensione al piano sottoglottico (10 mm ant., 5 mm post.),
- invasione della cricoide,
- invasione dello spazio pre-epiglottico,
- invasione del pericondrio esterno della cartilagine tiroidea,
- invasione extralaringea,
- condizioni generali scadenti, patologie cardio-respiratorie.

CHP / HOLS II

A differenza della CHP nella cricooidopessia viene invece sacrificata tutta l'epiglottide ed il contenuto dello spazio pre-epiglottico (fig. 5, 6).

Indicazioni

La cricooidopessia con conservazione di entrambe le aritenoidi (HOLS IIb) (fig. 7) trova indicazione nei:

- T2 sovraglottico con estensione alla glottide anteriore,

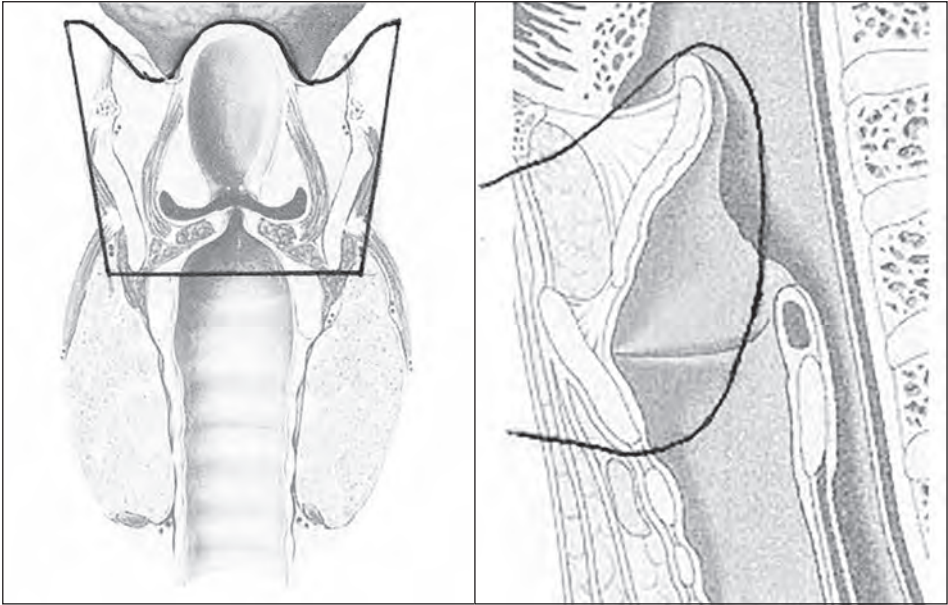


Fig. 5, 6

- T3 sovraglottico con estensione alla glottide anteriore, ai tessuti prepiglottici e/o minima erosione della corticale interna della cartilagine tiroide,
- T3 glottico commessurale anteriore con invasione dello spazio prepiglottico.

La Cricoidopessia con conservazione di un'aritenoido (HOLS IIb + A) (fig. 8) può essere effettuata nei:

- T2 sovraglottico con estensione glottico, ventricolo e/o corda ipomobile,
- T3 sovraglottico, transglottico per invasione dello spazio preepiglottico e/o corda fissa e/o invasione corticale interna della cartilagine tiroide,
- T4a sovraglottico, transglottico con limitata invasione della cartilagine tiroide senza estensione al pericondrio esterno.

Le controindicazioni sono:

- interessamento della commessura posteriore,
- interessamento della mucosa di entrambe le aritenoidi,
- fissità aritenoidica,
- estensione al piano sottoglottico (10 mm ant., 5 mm post.),
- invasione della cricoide,
- invasione massiva dello spazio pre-epiglottico,
- invasione del pericondrio esterno della cartilagine tiroidea,
- invasione extralaringea,
- condizioni generali scadenti, patologie cardio-respiratorie.

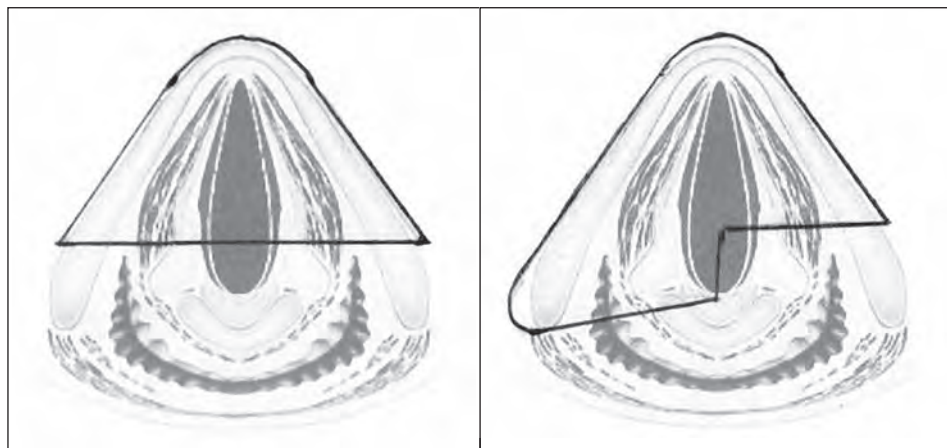


Fig. 7, 8

THEP/ HOLS III

Nelle laringectomie sovratracheali la demolizione laringea viene ampliata a parte dell'anello cricoideo con salvaguardia nella tracheoideopiglottopessia della porzione superiore della cartilagine epiglottide ed una o entrambe le aritenoidi avendo come limite inferiore il I anello tracheale (fig. 9, 10).

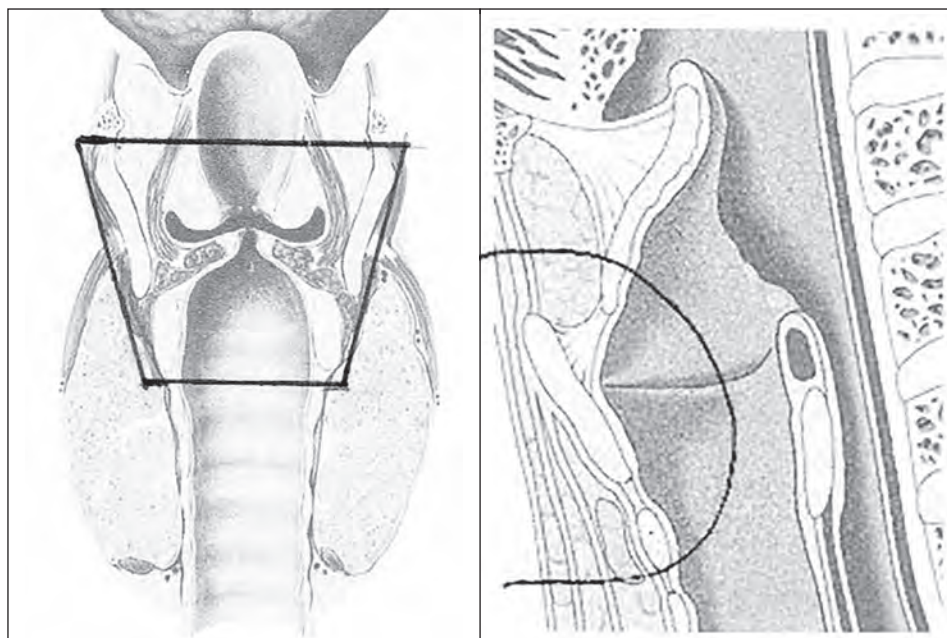


Fig. 9, 10

Indicazioni

La tracheoioideoepiglottopessia con conservazione di entrambe le aritenoidi (HOLS IIIa) (fig. 11) può essere effettuata nei:

- T2 glottico-ipoglottico anteriore che giunge in prossimità dell'anello cricoideo,
- T4a glottico-ipoglottico anteriore (invasione della cartilagine tiroide e/o membrana cricotiroidea).

La tracheoioideoepiglottopessia con conservazione di un'aritenoido (HOLS IIIa + A) (fig. 12) si effettua invece nei:

- T2 glottico-ipoglottico laterale che giunge in prossimità dell'anello cricoideo,
- T3 glottico-ipoglottico con corda vocale fissa e/o invasione della corticale interna della cartilagine tiroide o della cricoide.

Le controindicazioni sono:

- massiva invasione dello spazio paraglottico inferiore,
- invasione della membrana cricotiroidea,
- invasione dello spazio pre-epiglottico,
- estensione sottoglottica del tumore ($\geq 5-7$ mm),
- interessamento della commessura posteriore,
- invasione del pericondrio esterno della cartilagine tiroidea,
- interessamento della mucosa di entrambe le aritenoidi,
- invasione extralaringea,
- condizioni generali scadenti, patologie cardio-respiratorie.

THIP/ HOLS III

Nella tracheoiodopessia, infine, l'asportazione laringea viene allargata a tutta la cartilagine epiglottide e a una o entrambe le aritenoidi avendo il I anello tracheale come limite inferiore (fig. 13, 14).

Indicazioni

La tracheoiodopessia con conservazione di entrambe le aritenoidi (HOLS IIIb) (fig. 15) nei:

- T3 sopraglottico ad evoluzione transglottica anteriore,
- T4a sopraglottico – glottico anteriore (invasione della cartilagine tiroide e/o membrana cricotiroidea).

La tracheoiodopessia con conservazione di un'aritenoido (HOLS IIIb + A) (fig. 16) invece nei:

- T3 sopraglottico ad evoluzione transglottica con corda vocale fissa,
 - T4a sopraglottico – glottico laterale con invasione della corticale interna della cartilagine tiroide o cricoide.
-

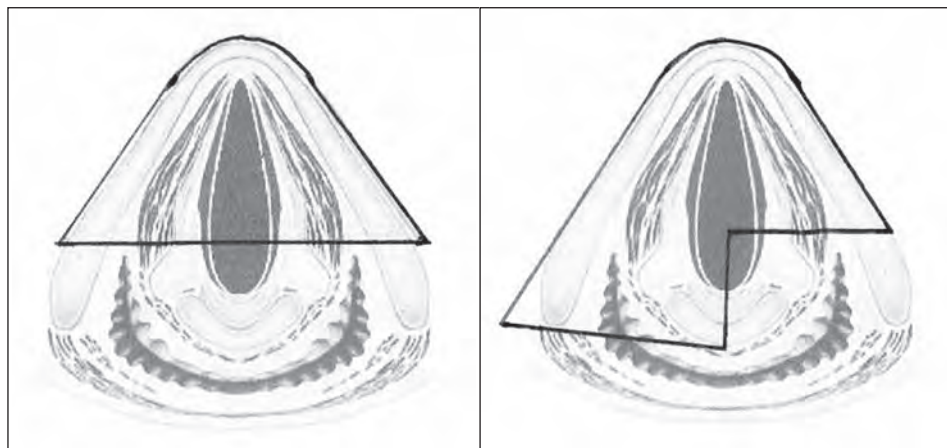


Fig. 11, 12

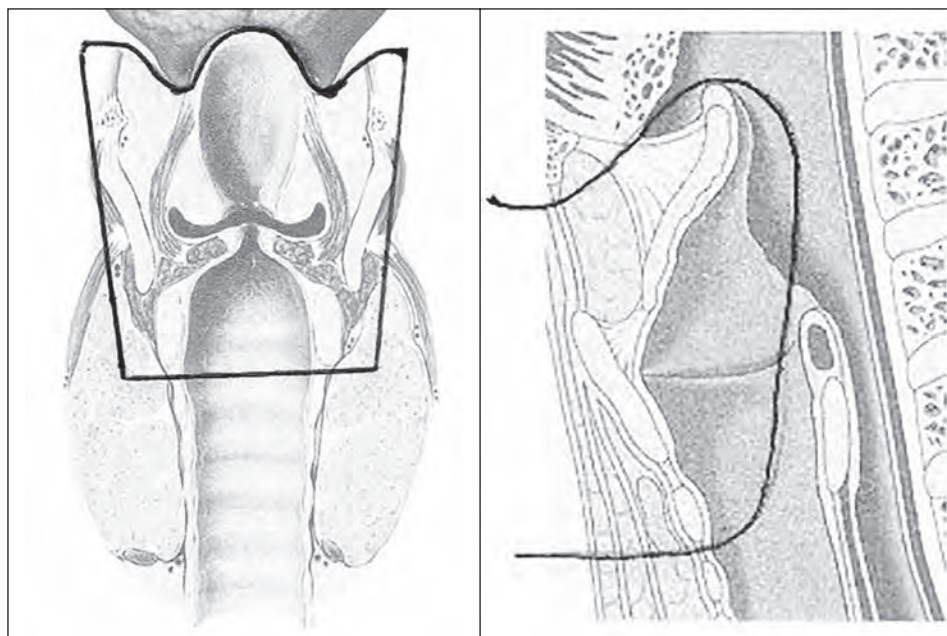


Fig. 13, 14

Le controindicazioni sono:

- massiva invasione dello spazio paraglottico inferiore,
- invasione della membrana cricotiroidea,
- invasione massiva dello spazio pre-epiglottico,
- estensione sottoglottica del tumore ($\geq 5-7$ mm),
- interessamento della commessura posteriore,
- invasione del pericondrio esterno della cartilagine tiroidea,

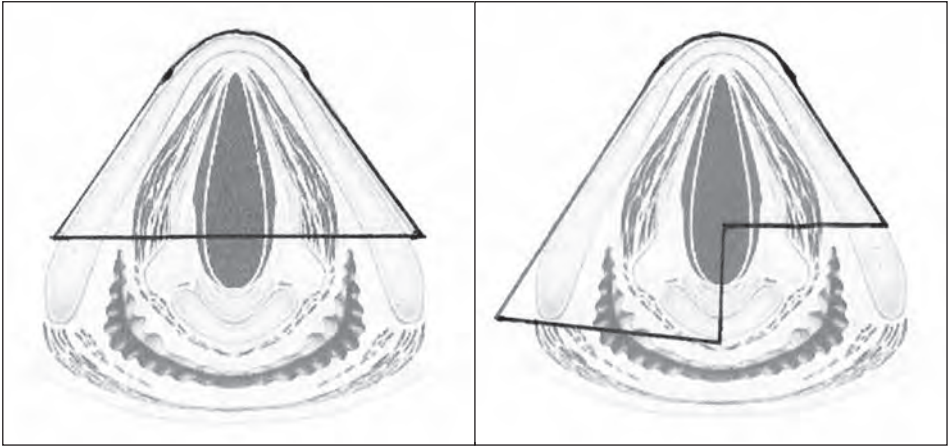


Fig. 15, 16

- interessamento della mucosa di entrambe le aritenoidi,
- invasione extralaringea,
- condizioni generali scadenti, patologie cardio-respiratorie.

IL TRATTAMENTO DELL'N INFLUENZA LA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA?

Il trattamento chirurgico delle stazioni linfatiche laterocervicali ha subito negli ultimi decenni notevoli modificazioni. Sebbene oramai esistano come abbiamo descritto, diversi tipi di approcci chirurgici alla laringe codificati ed in grado di assicurare nel rispetto della radicalità oncologica la funzionalità d'organo, nel trattamento del collo vi sono ancora diversi orientamenti.

Le metastasi laterocervicali sono ritenute il fattore prognostico più importante nell'influenzare la sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasia laringea e sebbene oggi risulti essere prevalente un approccio di tipo chirurgico del collo nei pazienti affetti da tumori glottici e sopraglottici con adenopatie metastatiche evidenti clinicamente, ancora controverso rimane il trattamento dei casi N0. In questi pazienti la scelta del trattamento da eseguire è in relazione al trattamento del T optando per lo svuotamento linfonodale laterocervicale in associazione alla chirurgia della laringe e riservando la radioterapia sulle stazioni linfonodali come primo approccio solo se si sceglie la radioterapia sul T come trattamento primario.

Sempre in tali pazienti il diffondersi degli svuotamenti selettivi, validati attraverso analisi retrospettive basate sulla determinazione della distribuzione nei livelli laterocervicali dei linfonodi metastatici, sia su svuotamenti eseguiti nonché sulle metastasi occorse negli N0 non trattati, ha messo in evidenza come il trattamento II-IV possa oggi ritenersi oncologicamente

valido. L'eventuale trattamento chirurgico delle stazioni linfonodali laterocervicali, mono o bilaterale, è pertanto consigliato in rapporto alle caratteristiche del T (sede, sottosede, localizzazione della lesione), in linea con l'incidenza delle metastasi occulte riscontrate nei pazienti affetti da tumore della laringe.

Nei casi N+ quando la scelta del trattamento del tumore primario è di tipo chirurgico risulta essere adeguato un trattamento delle stazioni linfatiche laterocervicali (livelli I-V) in un tempo unico, in monoblocco, uni o bilaterale anche solo per il rischio di metastatizzazione nelle neoplasie sopraglottiche che interessano la linea mediana ed in stadi avanzati di T4, riservando agli N2b e N3 un primo approccio chemioradioterapico seguito eventualmente da trattamento chirurgico. Analogo discorso può essere fatto per i tumori glottici sia per l'estensione dello svuotamento, sia per l'uni o bilateralità dello stesso in relazione al T, senza influenzare il programma chirurgico.

In ultima analisi occorre menzionare le recidive delle metastasi laterocervicali in pazienti già trattati. Dove questi presentino caratteristiche di recuperabilità e quindi non associate a recidive sul T non trattabili o non associate a metastasi a distanza, o ancora si presentino in altre sedi del collo non precedentemente trattato, il trattamento chirurgico appare giustificato ed ancora con intento curativo, viceversa il loro recupero appare oltremodo difficile negli altri casi, suggerendo al clinico di avviare tali pazienti verso altri indirizzi (chemio o radioterapico o entrambi).

Bibliografia

- Relazione Ufficiale XCVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale. Riccione, 19-22 maggio 2010.
 - Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, Succo G. Subtotal laryngectomy: outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jun;269(6):1635-46.
 - Piquet JJ, Desaulty A, Decroix G. Crico-hyoido-epiglottopexy. Surgical technic and functional results. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1974 Dec; 91(12):681-6.
 - Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope*. 1990 Jul;100(7):735-41.
 - Succo G, Rizzotto G. Laringectomia sopracricoidea con crico-ioido-epiglottopessia: indicazioni e tecnica chirurgica. In: Relazione Ufficiale XCVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale. Riccione, 19-22 maggio 2010. p. 357-376.
 - Holsinger FC, Weinstein GS, Laccourreye O. Supracricoid partial laryngectomy: an organ-preservation surgery for laryngeal malignancy. *Curr Probl Cancer*. 2005 Jul-Aug;29(4):190-200.
 - Labayle J, Bismuth R. Total laryngectomy with reconstitution. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1971 Apr-May;88(4):219-28.
 - Brasnu DF. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy in the management of laryngeal carcinoma. *World J Surg*. 2003 Jul;27(7):817-23
 - Succo G, Rizzotto G. Laringectomia sopracricoidea con crico-ioidopessia: indicazioni e tecnica chirurgica. Relazione Ufficiale XCVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale. Riccione, 19-22 maggio 2010. p. 377-397.
 - Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, Pazzoia T. Subtotal laryngectomy with tracheohyoidopexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope*. 2006 Oct;116(10):1907-17.
 - Rizzotto G, Succo G. Laringectomia sopratracheale con crico-ioido-epiglottopessia: indicazioni e tecnica chirurgica. Relazione Ufficiale XCVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale. Riccione, 19-22 maggio 2010. p. 399-418.
 - Rizzotto G, Succo G. Laringectomia sopratracheale con tracheo-ioidopessia: indicazioni. Relazione Ufficiale XCVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale. Riccione, 19-22 maggio 2010. p. 419-438.
 - Spriano G, Manciocco V, Marchesi P, Pichi B, Cristalli C, Pellini R, Ruscito P. Il trattamento dell'N nel carcinoma della laringe. Relazione Ufficiale XCVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale. Riccione, 19-22 maggio 2010. p. 553-574.
-

I TOPICS CHIRURGICI CHE CONDIZIONANO IL RISULTATO ONCOLOGICO NELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE

M.G. RUGIU, S. BORDACCHINI, M. PIEMONTE

La chirurgia ricostruttiva della laringe, più recentemente definita come chirurgia conservativa orizzontale della laringe, rappresenta oggi una valida alternativa all'approccio demolitivo tradizionale, consistente nella laringectomia totale, non solo nelle prime diagnosi di carcinoma della laringe ma anche come terapia di salvataggio nei fallimenti dei trattamenti radioterapici^{1,2}. L'obiettivo di questa chirurgia è di ottenere una radicalità oncologica con exeresi in tessuto sano e con margini di sicurezza adeguati, preservando il maggior numero di strutture laringee non interessate dalla patologia neoplastica, allo scopo di conservare le funzioni essenziali della laringe. Le tecniche chirurgiche di chirurgia ricostruttiva sono state recentemente classificate in modo schematico e dettagliato dalla European Laryngological Society attraverso il sistema classificativo delle Open Partial Horizontal Laryngectomies – HOLS³; questo sistema contempla la possibilità, partendo da un approccio alla laringe comune a tutti i sottotipi di laringectomia, di modulare l'estensione dell'exeresi chirurgica sulla base della pianificazione preoperatoria e del reperto intraoperatorio. Vengono quindi distinti tre tipi fondamentali di laringectomia sulla base del differente limite inferiore di exeresi (sovraglottica, sovracricoidea, o sovra-tracheale) a cui si aggiungono i suffissi indicanti le strutture che vengono asportate (epiglottide e/o una aritenoide), fermo restando il costante mantenimento di almeno una unità crico-tiroidea, il cui risparmio rappresenta il punto fermo per la riuscita funzionale di questi interventi⁴.

Fin dalle prime casistiche riportate in letteratura da Laccourreye et al. agli inizi degli anni '90^{5,6} i risultati oncologici ottenuti con la chirurgia ricostruttiva si sono dimostrati promettenti, con una incidenza di recidiva locale inferiore al 10%.

I dati più attuali presenti in letteratura riportano, per i pazienti sottoposti a interventi di laringectomia ricostruttiva, tassi di Overall Survival (OS) compresi a 3 anni tra il 77% e il 95%, e a 5 anni tra il 67% e l'88%⁷⁻¹⁰. Riguardo alla Disease Free Survival (DSF) i dati oscillano a 3 anni tra l'87,5% e il 93,5% e tra l'80% e il 93% a 5 anni⁷⁻¹⁰. La variabilità di questi dati rispecchia la non omogeneità dei casi inclusi nelle casistiche prese in

considerazione: l'inclusione infatti negli studi di casi localmente avanzati (T3 e/o T4a) determina inevitabilmente un drastico abbassamento dei valori di sopravvivenza sia a 3 che a 5 anni, rispetto alle casistiche comprendenti esclusivamente stadi iniziali o intermedi di malattia (T1 e T2)¹¹. Per quanto riguarda l'incidenza di recidive locali, anche qui esiste una significativa variabilità dei dati riportati in letteratura; globalmente un'analisi dei dati più recenti evidenzia una incidenza di recidiva locale o loco-regionale variabile dal 7,6%¹² al 2,5%¹³. I dati peggiorano significativamente nelle casistiche che considerano i risultati della laringectomie ricostruttive Tipo III (laringectomie sovratracheali); in un recente studio multicentrico Succo et al. riportano percentuali di OS a 5 anni del 78,7%, di DFS a 5 anni del 69,1%, con un controllo loco-regionale del 73,88% e locale dell'80,6%¹⁴.

Questi risultati oncologici sono molto incoraggianti e sovrapponibili a quelli ottenuti con la laringectomia totale, ma sono condizionati dal rigoroso rispetto delle indicazioni chirurgiche. In particolare il più importante fattore per il successo dell'intervento dal punto di vista oncologico è la accurata valutazione dell'estensione tumorale preoperatoria, in particolare per quanto riguarda l'infiltrazione dell'articolazione crico-aritenoidea, l'invasione della cartilagine tiroidea, l'infiltrazione degli spazi paraglottico e preepiglottico, e l'estensione sottoglottica.

Il problema è ancora aperto in quanto, nonostante i progressi tecnologici nelle metodiche di indagine sia endoscopiche che di "imaging", persistono situazioni in cui la corretta e precisa definizione dell'estensione neoplastica è difficilmente definibile in fase preoperatoria, con il rischio di una sottostadiazione soprattutto per quanto riguarda i carcinomi laringei avanzati¹⁵. Se alcune condizioni, quali l'invasione della commissura posteriore e dello spazio paraglottico posteriore, l'infiltrazione dell'osso ioide, la diffusione neoplastica ai tessuti prelaringei, controindicano *ab initio* la laringectomia ricostruttiva, esistono altre situazioni che non precludono completamente la possibilità di eseguire una chirurgia laringea parziale e devono pertanto essere ben valutate preoperatoriamente per definire l'indicazione chirurgica¹⁶. Una di queste è l'infiltrazione della cartilagine tiroidea, che, se limitata alla sola faccia interna della cartilagine tiroidea senza il raggiungimento del pericondrio esterno (cT3), non viene attualmente più considerata una controindicazione assoluta alla chirurgia ricostruttiva, partendo dalla considerazione che l'asportazione in toto della cartilagine tiroidea garantisce comunque la radicalità oncologica¹⁷.

Un altro aspetto controverso è rappresentato dalla fissità cordale. Come è noto, essa può essere causata dall'aumento di massa della corda vocale determinato dal tumore stesso, dall'infiltrazione massiva del muscolo tiro-aritenoideo, dal coinvolgimento dello spazio paraglottico, dall'infiltrazione dell'articolazione crico-aritenoidea: quest'ultimo evento è certamente più raro, sec. Hirano e coll.¹⁸, ma controindica l'esecuzione di una laringectomia sovracricoidea, mentre è ancora ammissibile – nel caso si voglia mante-

nere comunque l'indicazione ad una chirurgia ricostruttiva – l'esecuzione di una laringectomia sovratracheale.

Quindi la distinzione tra fissità della corda vocale e fissità dell'aritenoido, sebbene non sempre di facile definizione, è fondamentale per la pianificazione chirurgica, e dovrebbe essere secondo alcuni contemplata nella classificazione TNM¹⁹, che tuttavia – pur con i suoi ben noti limiti non del tutto emendati neppure nella sua nuova edizione 2017 – rappresenta ancora la base classificativa di riferimento a livello internazionale anche per la chirurgia ricostruttiva della laringe.

L'estensione tumorale sottoglottica rappresenta un ulteriore aspetto di non facile definizione preoperatoria, nemmeno con le moderne metodiche di imaging (TC, RM) nè con l'utilizzo di endoscopi angolati 30° o 70°²⁰, a causa della frequente infiltrazione sottomucosa del tumore a questo livello, ma viceversa rappresenta – se non identificato tempestivamente in fase preoperatoria – una possibile ed importante causa di insuccesso oncologico per inadeguata resezione dei margini. La definizione del grado di estensione sottoglottica consente di pianificare già in fase preoperatoria la necessità di estendere la resezione – in caso di minima estensione sottoglottica – alla porzione superiore anteromediale del pericondrio interno della cartilagine cricoidea in corso di laringectomia sovracricoidea o, per estensioni più importanti, di pianificare ed eseguire una laringectomia sovratracheale.

La programmazione chirurgica basata sulla corretta stadiazione preoperatoria non è tuttavia l'unico fattore coinvolto nel successo oncologico del trattamento chirurgico del carcinoma della laringe; numerosi studi hanno infatti messo in evidenza che la sopravvivenza e il controllo locale dipendono da una serie di caratteristiche proprie sia del paziente sia del tumore quali età, sesso, stile di vita, grado di differenziazione istologica, stadio dell'N. A questo proposito appaiono molto significativi i risultati riportati dallo studio di Gallo et al.²¹, su un gruppo di 253 pazienti sottoposti a laringectomia sovracricoidea in cui è stata eseguita una analisi univariata e multivariata dell'associazione tra recidiva neoplastica e una serie di fattori prognostici, quali stadio del T, stadio dell'N, età, e altri ancora. Il dato più significativo che emerge dall'analisi multivariata è che l'unico fattore associato in maniera indipendente all'incidenza di recidiva locale è risultato essere l'infiltrazione dei margini di resezione chirurgica. Importante sottolineare che la presenza anche di una semplice lesione displastica nei margini di resezione, anche in assenza di carcinoma infiltrante, è in grado di influenzare negativamente l'incidenza di recidive locali. Questo dato ribadisce l'importanza, tra i "topics" chirurgici che influenzano il successo oncologico negli interventi di laringectomia ricostruttiva, del conseguimento fin da subito di una adeguata radicalità exeretica.

Il problema dei margini di resezione chirurgici è tuttavia lungi dall'essere definito in modo univoco; innanzitutto non è ancora del tutto condivisa la definizione di margine di resezione libero, "close", o infiltrato, anche per-

chè non può esistere una definizione univoca applicabile a tutte le sedi neoplastiche: è infatti necessaria una taratura basata sulle caratteristiche anatomiche dell'organo preso in considerazione e sulle modalità di diffusione del tumore di quella specifica sede²².

Per quanto riguarda la laringe viene considerata valida la proposta da Helliwell²³ che definisce come margine libero quello di almeno 5 mm dal fronte della neoplasia. Le difficoltà nella definizione morfologica dei margini di resezione da parte dell'anatomopatologo, che sono presenti per tutti i tumori testa e collo ma che risultano particolarmente marcate nel caso delle laringectomie ricostruttive, sono legate per quanto riguarda la laringe ai possibili diversi "pattern" di infiltrazione neoplastica (infiltrante, aggettante o lineare), all'esistenza di aree di "field cancerization" e ai fenomeni di retrazione ("*shrinkage*") dei tessuti asportati. A queste caratteristiche vanno aggiunte le difficoltà presenti nell'esaminare un pezzo operatorio di conformazione tridimensionalmente complessa, che impone da una parte la conoscenza approfondita da parte dell'anatomopatologo delle diverse tecniche chirurgiche, dall'altra la necessità per il chirurgo di orientare in modo adeguato il campione chirurgico inviato per l'esame istologico, in modo tale che un eventuale margine di resezione positivo possa essere correttamente definito dal punto di vista topografico²⁴.

Il rischio di eseguire una resezione in tessuto non sano impone l'esecuzione sistematica intraoperatoria dell'esame al microtomo congelatore (estemporanea) dei margini di resezione in particolare a livello dei punti a maggior rischio di "pitfall" chirurgico, talora non correttamente eseguibile dal punto di vista tecnico per la presenza di tessuti cartilaginei talora calcificati.

A questo proposito è interessante lo studio di Garcia-Sanchez et al.²⁵ che mette in evidenza come le sedi di più frequente riscontro di margini infiltrati dal tumore nelle laringectomie ricostruttive siano:

- il punto di sezione posteriore della corda vocale in prossimità dell'aritenoido;
- il margine mediale dell'aritenoido (quando inclusa nel pezzo operatorio), che rappresenta un importante indice di estensione neoplastica alla regione interaritenoidica con conseguente alto rischio di infiltrazione tumorale dell'aritenoido controlaterale;
- la mucosa al disotto della commissura anteriore, che rappresenta il margine inferiore di resezione della laringectomia sovracricoidea e che indica la verosimile iniziale estensione neoplastica alla regione sottoglottica²⁶.

In funzione dell'esito dell'esame estemporaneo dei punti più a rischio, il chirurgo potrà modulare in modo oncologicamente corretto l'asportazione delle strutture laringee coinvolte dal tumore, tenendo presente sempre la possibilità di dover ricorrere, nei casi in cui il tumore non sia domi-

nabile con una tecnica ricostruttiva, all'esecuzione di una laringectomia totale. Di questa possibilità è pertanto assolutamente doveroso informare il paziente al momento della richiesta di consenso informato all'intervento. Sebbene l'accuratezza diagnostica dell'esame estemporaneo nel carcinoma della laringe, se eseguito da un anatomopatologo esperto, sia molto elevata (superiore al 95% sec. Hinni)²⁷, esistono comunque dei margini di errore (falsi negativi), che dipendono per lo più dall'inadeguatezza del campione inviato (dimensioni insufficienti, orientamento non corretto, presenza di artefatti da danno termico o da manipolazione)²⁸.

Un altro punto che deve essere tenuto in considerazione in merito all'affidabilità dell'esame estemporaneo riguarda la variabile correlata alla capacità del chirurgo di scegliere le aree di tessuto più adeguate dove eseguire il prelievo del frammento da inviare all'anatomopatologo. Infatti il tessuto inviato non sempre corrisponde alla zona oncologicamente più a rischio di residuo neoplastico.

L'adeguato trattamento dell'N rappresenta un ulteriore aspetto chirurgico che deve essere preso in attenta considerazione per il suo ruolo nel determinare il risultato oncologico della chirurgia ricostruttiva della laringe.

È ben noto infatti che la presenza o meno di metastasi linfonodali clinicamente evidenti (cN+/cN0) nel carcinoma della laringe è un aspetto determinante nel guidare le scelte terapeutiche e condiziona pesantemente la prognosi del paziente. La presenza di metastasi linfatiche è un dato indicativo di un comportamento tumorale genericamente aggressivo e rappresenta già a priori un'indicazione a terapia adiuvante post-operatoria (radio o radio-chemioterapica) con le note conseguenze negative sul recupero funzionale del paziente. Pertanto l'indicazione alla chirurgia laringea ricostruttiva va posta con molta cautela nei pazienti cN+, in quanto viene a cadere la sicurezza di ottenere una buona radicalità oncologica, che potrebbe essere ottenuta con maggiori probabilità eseguendo un intervento di laringectomia totale²⁹.

Per quanto riguarda invece i casi cN0, le indicazioni allo svuotamento profilattico, ancora tendenzialmente controverse, dipendono dalla sede e dallo stadio di T. Infatti i carcinomi sovraglottici presentano globalmente un maggior rischio di metastatizzazione laterocervicale rispetto ai carcinomi glottici, con un rischio crescente in rapporto all'aumento dello stadio di T, rispettivamente del 10%, 29%, 38% e 57% per T1, T2, T3, e T4 per i carcinomi sovraglottici e 0,1%, 5%, 18% e 32% per T1, T2, T3, e T4 per i carcinomi glottici³⁰.

In linea di principio, considerando che la maggior parte dei carcinomi laringei per cui è indicata la chirurgia ricostruttiva è rappresentata da T2 glottici e/o sovraglottici (essendo rari i casi di T1), vi è sempre l'indicazione all'esecuzione di uno svuotamento laterocervicale profilattico omolaterale alla lesione. Il tipo di svuotamento che si ritiene attualmente più indicato in questi casi è lo svuotamento selettivo comprendente i livelli II, III e IV, considerato che in pazienti affetti da carcinoma laringeo cN0 è riportata

un'incidenza di metastasi occulte nei livelli I e V solo rispettivamente del 6% e 1% dei casi³¹.

La situazione è ben diversa quando è presente un coinvolgimento della regione sottoglottica; in questi casi infatti il rischio di metastasi occulte aumenta significativamente, rendendo indispensabile l'esecuzione dello svuotamento profilattico selettivo dei livelli II, III e IV, ma con estensione ai linfonodi della loggia prelarinea e pre- e paratracheale bilateralmente, cioè al livello VI. Un atteggiamento analogo deve essere perseguito in quei rari casi di T4a in cui è possibile eseguire una chirurgia ricostruttiva, quando – essendo presente un interessamento seppur non a tutto spessore della cartilagine tiroidea – è indicata l'esecuzione anche dello svuotamento del livello VI³².

Infine, come in tutta la chirurgia oncologica “*head & neck*” ma ancor più nella chirurgia ricostruttiva della laringe in considerazione delle sue specifiche caratteristiche tecniche, il follow-up post-operatorio riveste fondamentale importanza nel paziente sottoposto a questo tipo di chirurgia al fine di evidenziare un'eventuale ripresa di malattia e di poter quindi adottare tempestivamente i provvedimenti terapeutici di “*rattrapage*” richiesti dal singolo caso³³.

CONCLUSIONI

La chirurgia laringea ricostruttiva rappresenta oggi una valida alternativa terapeutica sia alla laringectomia totale, sia ai trattamenti integrati radio o radio-chemioterapici in un buon numero di carcinomi laringei in stadio iniziale o intermedio ed in una percentuale selezionata di stadi avanzati. Il conseguimento di risultati oncologici soddisfacenti, in associazione ad altrettanto soddisfacenti risultati funzionali, è condizionato in primo luogo dalla corretta stadiazione del tumore, che deve necessariamente prevedere un accurato bilancio di estensione della neoplasia sia dal punto di vista endoscopico, che dal punto di vista radiologico.

Inoltre è indispensabile eseguire sempre una valutazione globale del paziente che prenda in considerazione età, condizioni generali, comorbidità, stato cognitivo e, “*last but not least*”, spinta motivazionale e volontà del paziente stesso.

Infine saranno l'esperienza e l'abilità del chirurgo a creare le condizioni per l'esecuzione corretta e scrupolosa della procedura operatoria programmata, attuata nell'oculato bilancio tra resezione completa del tumore in tessuto sano e salvaguardia di quelle strutture che consentiranno al paziente un recupero funzionale ottimale.

Bibliografia

1. Makeieff M, Venegoni D, Mercante G, et al. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. *Laryngoscope*. 2005;115:353-7.
 2. Spriano G, Pellini R, Romano G, et al. Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure. *Head Neck*. 2002;24:759-65.
 3. Succo G, Peretti G, Piazza C, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:2489-96.
 4. Cunsolo EM. Anatomia fisiologia della laringe operata. In: Rizzotto G. *Attualità in oncologia laringea. Relazione Ufficiale 97° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria*. Riccione, 19-22 maggio 2010. p. 313-26.
 5. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, et al. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:421-6.
 6. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, et al. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope*. 1990;100:735-41.
 7. Topaloglu I, Bal M, Salturk Z. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: oncological results. *Eur Arch Otolaryngol*. 2012;269:1959-65.
 8. Rizzotto G, De Nardi E, Succo G. La tracheo-iodopexia: risultati oncologici preliminari. In: Rizzotto G. *Attualità in oncologia laringea. Relazione Ufficiale 97° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria*. Riccione, 19-22 maggio 2010. p. 487-94.
 9. Cho KJ, Joo YH, Sun DI, et al. Supracricoid laryngectomy: oncologic validity and functional safety. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1919-25.
 10. Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, et al. Laringectomie sopracricoidie: outcomes oncologici e funzionali in una coorte di 399 pazienti. In: Rizzotto G. *Attualità in oncologia laringea. Relazione Ufficiale 97° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria*. Riccione, 19-22 maggio 2010. pp.463-86.
 11. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part B: Intermediate and selected advanced stage laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(1):E649-57.
 12. Dufour X, Hans S, De Mones E, et al. Local control after supracricoid laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1092-9.
 13. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part A: Early- to intermediate-stage glottic carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(1):E333-40.
 14. Succo G, Bussi M, Presutti L, et al. Supratracheal laryngectomy: current indications and contraindications. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35:146-56.
 15. Maroldi R, Botturi E, Borghesi A. Nuove tecnologie in TC e RM. In: Piemonte M. *Tecnologie d'oggi in Otorinolaringoiatria: dall'indicazione clinica all'impatto economico-assistenziale. Relazione Ufficiale 103° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria*. Roma, 25-28 maggio 2016. p. 145-64.
 16. Session RB, Weber RS. Advanced stage cancer of the larynx: surgical technique. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. Philadelphia-Baltimore-New York-London: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 393-6.
-
-

17. Piquet JJ. Laryngectomies partielles, subtotaies et totales. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Techniques chirurgicales – Tête et Cou*, 46-360. Paris: Edition Techniques;1993. 13 p.
 18. Hirano M, Kurita S, Matsuoka H, et al. Vocal fold fixation in laryngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 1991;111:449-54.
 19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 2. 2017 – May 8, 2017. NCCN.org
 20. Succo G, Crosetti E, Cerutti M, et al. Tecniche e tecnologie endoscopiche nella patologia della laringe. In: Piemonte M. *Tecnologie d'oggi in Otorinolaringoiatria: dall'indicazione clinica all'impatto economico-assistenziale. Relazione Ufficiale 103° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria.* Roma, 25-28 maggio 2016. p 291-306.
 21. Gallo A, Manciocco V, Simonelli M, et al. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:620-5.
 22. Batsakis JG. Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol.* 1999;6:140-8.
 23. Helliwell TR. Guidelines for the laboratory handling of laryngectomy specimens. *J Clin Pathol.* 2000;53:171-6.
 24. Caliceti U, Fernandez IJ, Nebiaj A, et al. Il margine di resezione nella chirurgia laringea. In: Rizzotto G. *Attualità in oncologia laringea. Relazione Ufficiale 97° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria.* Riccione,19-22 maggio 2010. p 527-52.
 25. García-Sánchez M, Romero-Duránb E, Mantilla-Moralesb A, et al. Histopathological evaluation of the subtotal laryngectomy specimen. *Cirugía y Cirujanos.* 2015;83:537-42.
 26. Mannelli G, Meccariello G, Deganello A, et al. Subtotal supracricoid laryngectomy: changing in indications, surgical techniques and use of new surgical devices. *Am J Otolaryngol* 2014;35:719-26.
 27. Hinni L. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck.* 2013;35:1362-70.
 28. Black C, Marotti J, Zarovnyaya E, et al. Critical evaluation of frozen section margins in head and neck cancer resections. *Cancer.* 2006;107:2792-800.
 29. Crosetti E, Arrigoni G, Caracciolo A, et al. Aspetti controversi delle indicazioni allo svuotamento linfonodale del collo nel paziente affetto da carcinoma laringeo. In: Cianfrone G. *Controversie diagnostiche terapeutiche in ORL. Relazione Ufficiale 104° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria.* Sorrento, 24-27 maggio 2017. p 507-21.
 30. Zhang B, Xu ZG, Tang PZ. Elective lateral neck dissection for laryngeal cancer in the clinically negative neck. *J Surg Oncol.* 2006;93:464-7.
 31. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:432-5.
 32. Spriano G, Manciocco V, Marchesi P, et al. Il trattamento dell'N nel carcinoma della laringe. In: Rizzotto G. *Attualità in oncologia laringea. Relazione Ufficiale 97° Congresso Nazionale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria.* Riccione, 19-22 maggio 2010. p. 553-74.
 33. De Benedetto L, Cattaneo A, Zorzi S, et al. Il follow up nei tumori della laringe. In: Piemonte M, Rugiu MG. *Il follow-up nei tumori maligni della testa e del collo. Quaderno di Aggiornamento AOOI n° 31.* 2013. p. 137-46.
-
-

I TOPICS CHIRURGICI CHE CONDIZIONANO I RISULTATI FUNZIONALI NELLE LARINGECTOMIE RICOSTRUTTIVE

M. BARBARA, F. CARITI, V. I. DIBENEDETTO,
N. QUARANTA, F. BARBARA, T. MAINO, A. MASELLI DEL GIUDICE

La chirurgia ricostruttiva della laringe non ha avuto all'esordio uno sviluppo e un'applicazione diffusa, in quanto i risultati oncologici e funzionali non erano omogenei ed erano fortemente condizionati da tempi chirurgici operatori dipendenti, sino a quando le procedure chirurgiche e le indicazioni non sono state perfettamente codificate e standardizzate.

Infatti, Holsinger, Laccourreye, Weinstein, Succo, Rizzotto ed altri, hanno descritto alcuni accorgimenti tecnici per ottimizzare i risultati funzionali delle laringectomie parziali^{1,2}. In particolare, tutti gli Autori affermano che è importante e necessario mantenere un'adeguata sensibilità faringo-laringea per garantire la protezione delle vie aeree e fornire stimoli sensoriali per la deglutizione, ricreare una neoglottide funzionale con vie aeree il più possibile adeguate, per consentire una coordinazione fisiologica durante la deglutizione e la fonazione.

Nel 2014, l'European Laryngological Society ha proposto una nuova classificazione delle laringectomie subtotali, denominata Open Partial Horizontal Laryngectomies (OPHL), basata sull'estensione cranio-caudale delle strutture laringee resecate, al posto di numerose variabili presenti nelle precedenti nomenclature. Questa classificazione, com'è noto, identifica tre tipi di procedure chirurgiche in base al limite inferiore di resezione: OPHL Tipo I (sopraglottiche), OPHL Tipo II (sopracricoidee) e OPHL Tipo III (sopratracheali).³

La preservazione della sensibilità faringo-laringea è condizionata dalla conservazione del **nervo laringeo superiore** (SLN), in quanto principalmente da esso dipende la sensibilità del tratto aerodigestivo superiore. Il SLN innerva il tratto faringo-laringeo attraverso una vasta rete di anastomosi bilaterali e rappresenta la componente sensitiva primaria dell'arco riflesso della deglutizione. Origina dal nervo vago e decorre lateralmente al grande corno dell'osso ioide, dove si divide in due rami: un ramo interno, che con il peduncolo vascolare superiore, entra nel laringe attraverso la plica faringo-epiglottica, assicurando la sensibilità della porzione sopraglottica della laringe; un ramo esterno che, dopo aver innervato il m. crico-tiroideo, perfora il legamento cricotiroideo ed assicura la sensibilità della glottide e del ventricolo laringeo (fig. 1 e 2)^{4,5}.

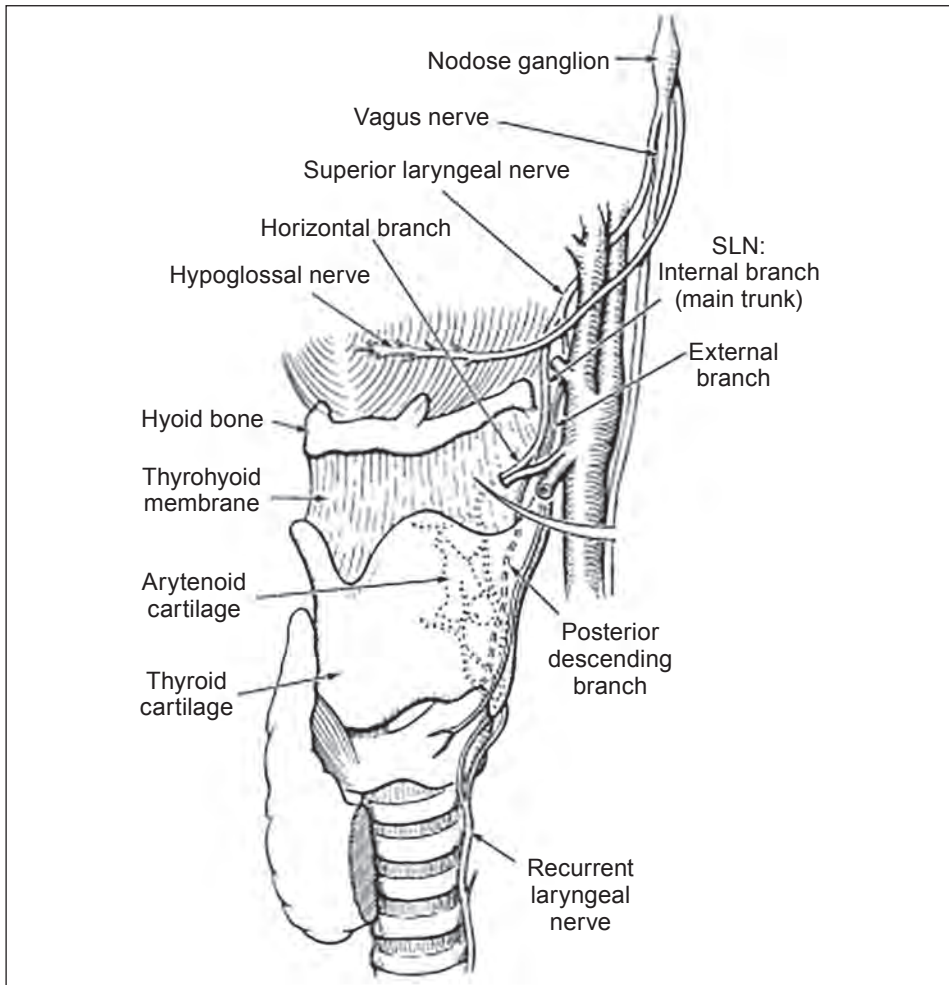


Fig. 1: Nervi laringei.

La componente sensitiva del SLN attiva l'arco afferente del riflesso della tosse, per mezzo di recettori meccanici, termici e chimici, distribuiti a livello della mucosa laringea per la protezione dell'albero bronchiale.

La branca interna del SLN ha due rami principali che sono meglio visibili sulla parete faringea laterale dopo la rimozione del pericondrio della cartilagine tiroide. La branca discendente posteriore si estende più in basso per innervare il seno piriforme (fig. 3). È necessario procedere con molta cura ed attenzione per evitare di sezionare il nervo in più punti della resezione.

Altro elemento fondamentale ma non determinante è la conservazione dei **muscoli sottoioidei** che, nei casi in cui la morfologia lo consente, vengono sezionati conservando parzialmente l'inserzione nel terzo late-

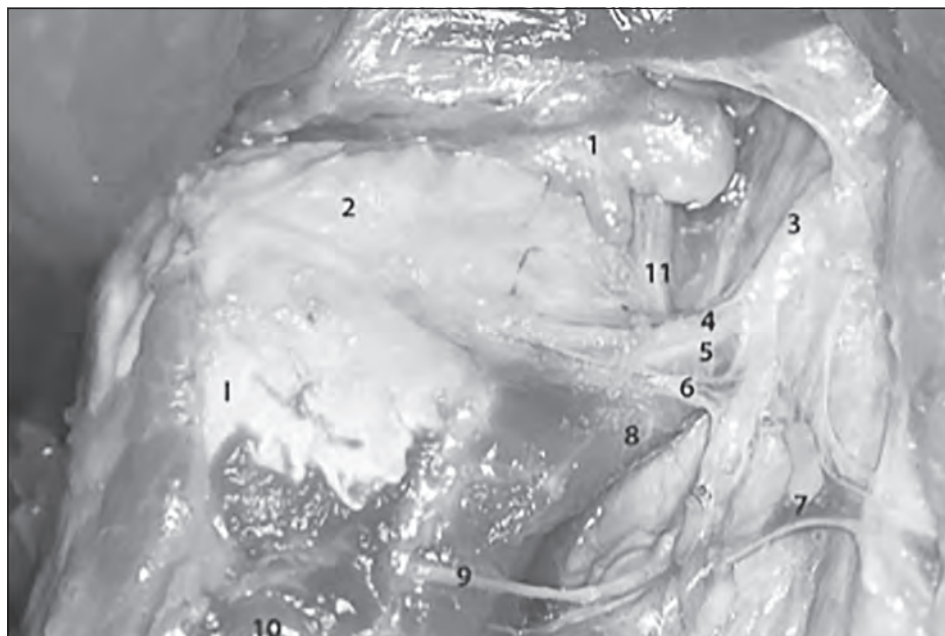


Fig. 2: Peduncolo laringeo superiore. l: laringe, 1: grande corno dell'osso ioide, 2: membrana tiroioidea, 3: arteria tiroidea superiore, 4: arteria laringea superiore, 5: ramo interno del nervo laringeo superiore, 6: vena laringea superiore, 7: vena tiroidea superiore, 8: corno superiore della cartilagine tiroide, 9: ramo esterno del nervo laringeo superiore, 10: muscolo cricotiroideo, 11: legamento tiroioideo.

rare, e ribaltati verso il basso, e poi a fine intervento suturati all'osso ioide, creando un sopraggitto muscolare per coprire e stabilizzare la pessa. Tuttavia, i muscoli prelaringei, quando vi è la necessità di radicalità oncologica, devono essere resecati nel caso la neoplasia invada anche solo marginalmente la cartilagine tiroidea, la membrana crico-tiroidea, e nel caso di sospetta metastasi al linfonodo prelaringeo ed infine tutti i casi di tumore a rischio di estensione extralaringea. Quando vengono sacrificati i muscoli sottoioidei, è utile sollevare la ghiandola tiroide ai mm sopraioidei per rafforzare la pessa.⁶

Un tempo chirurgico di estrema attenzione è quello in cui si separano i muscoli omoioidee e tiroioidee dall'osso ioide e poi quando si separa il muscolo costrittore inferiore dal corno superiore della cartilagine tiroide, perché, a questo livello, il SLN si pone proprio superolateralmente alla punta del corno superiore.

I **mm costrittori inferiori della faringe** vengono sezionati all'inserzione sul bordo posteriore della cartilagine tiroide, dall'alto verso il basso, dopo aver fortemente medializzato e tirato verso il basso la laringe per esporre il bordo posteriore della cartilagine tiroide. Si procede quindi con una meticolosa e delicata manovra di scollamento della parete laterale del

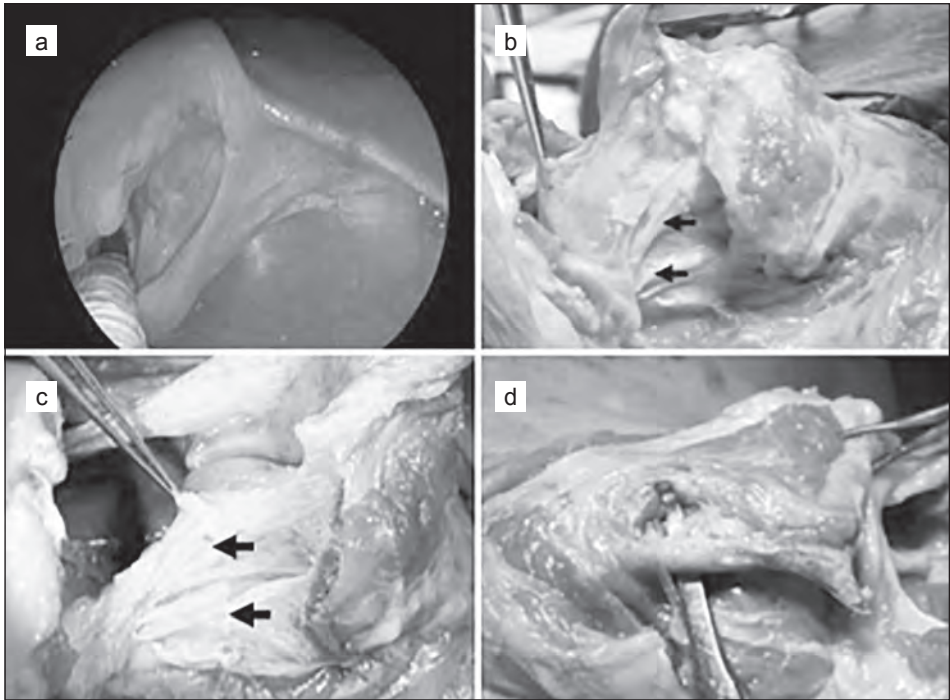


Fig. 3: a. Visione endoscopica delle tre pliche della regione: glossofaringea, glossoepiglottica ed ariepiglottica, che contribuiscono alla sospensione del faringe e del laringe alla base della lingua e servono come punto di ancoraggio e di inizio della contrazione dell'ipofaringe per la progressione del bolo durante la deglutizione.
 b. Visione laterale della laringe in OPHL type II, dove il corno superiore destro della cartilagine tiroide è stato asportato per permettere la visione della ramificazione della branca interna del SLN.
 c. Particolare della parete faringea laterale con il ramo interno e il ramo discendente posteriore del SLN.
 d. Delicata trazione per una disarticolazione sicura del legamento crico-tiroideo, per evitare danni al SLN.

seno piriforme dalla cartilagine tiroide, che verrà poi effettuata anche controlateralmente, sino all'inizio del corno inferiore della cartilagine tiroide che verrà poi sezionato, conservandone la base, mono o bilateralmente per evitare danneggiamenti del nervo ricorrente, che entra nella laringe circa 5-6 mm più in basso. Successivamente, è imperativo anche non danneggiare il **peduncolo laringeo superiore** nella sua componente nervosa, utilizzando la manovra di iperotazione e trazione verso il basso del **grande corno dell'osso ioide**, in modo da stirare il **legamento tiro-ioideo** e superficializzare il **n. laringeo superiore**, che si dispone così superiormente al **corno superiore della cartilagine tiroide**. Il corno della cartilagine tiroide viene distaccato dal legamento tiro-ioideo usando un tagliente freddo.⁷ Bisogna ricordare che il legamento tiro-ioideo nei

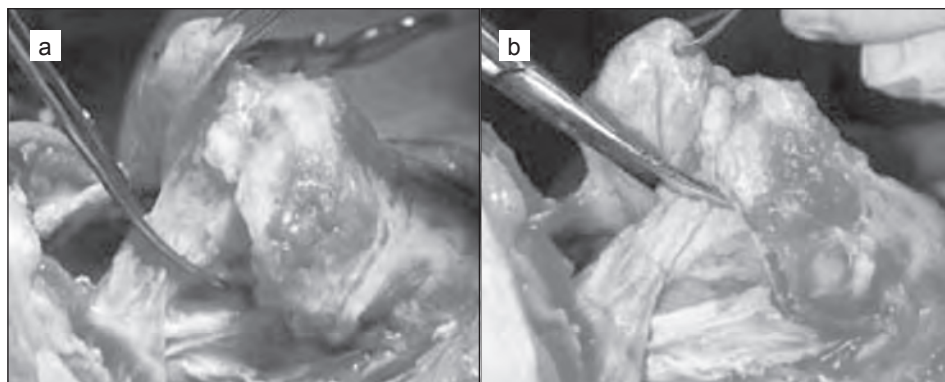


Fig. 4: a. Posizionamento errato delle forbici per la separazione dello spazio paraglottico e del pericondrio tiroideo.
b. Corretto posizionamento delle forbici per preservare il nervo laringeo superiore.

soggetti anziani può essere ossificato, in quanto al suo interno ci possono essere le cartilagini sesamoidi, che negli anni si ossificano.

Quando si isola la parete faringea laterale e la mucosa dei seni piriformi dagli spazi paraglottici, il nervo può essere facilmente lesionato a causa di un orientamento sbagliato delle forbici e una linea di dissezione non corretta (fig. 4).

L'incisione dell'inserzione dei costrittori inferiori lungo il bordo posteriore della lamina tiroidea insieme ad una buona trazione del seno piriforme, facilita la corretta angolazione delle forbici. Il mancato rispetto di questa sede, con lesione del nervo, comporterà fenomeni di aspirazione ed ab ingestis, una rieducazione più complessa e la necessità di una PEG per tempi prolungati.

Una volta completata la faringotomia transvallecolare, il chirurgo dovrebbe conoscere la posizione del nervo a livello della membrane tiroidea ed evitare un'inutile dissezione vicina al nervo per isolarlo e identificarlo; infatti, le strutture vascolari e i muscoli circostanti potrebbero sanguinare, incrementando il rischio di danneggiare il nervo.

La sezione del peduncolo laringeo superiore, previa legatura della componente vascolare, è opzionale in quanto si può anche procedere all'emo-stasi puntuale nel corso della resezione.

Com'è noto, la componente motoria della laringe è assicurata dal **nervo laringeo ricorrente (RLN)**, che consente la motilità dell'unità crico-aritenoidea e determina la conservazione delle funzioni sfinteriche della neoglottide, permettendo un ottimo recupero funzionale.

Il corno inferiore della cartilagine tiroidea viene sempre conservato dalla parte ove sia necessario mantenere l'aritenoide al fine di non incorrere in una lesione accidentale del nervo ricorrente. Tuttavia nel caso di un coinvolgimento neoplastico dello spazio paraglottico inferiore e/o del cono elastico, dal momento che sicuramente l'aritenoide di quel lato verrà sacri-

ficata, è preferibile la disarticolazione fra piccolo corno e cartilagine cricoide con sezione ed asportazione dell'intero m. cricotiroideo.

La disarticolazione sicura dell'articolazione crico-tiroidea è un passaggio chiave nella preservazione del nervo. In primo luogo, il ventre superiore del muscolo cricotiroideo dovrebbe essere separato delicatamente dal bordo inferiore della cartilagine tiroidea; poi, l'articolazione dovrebbe essere sezionata in direzione latero-mediale con un taglio lungo il corno inferiore, lasciandolo in situ, per prevenire un danno all'inserzione del RLN.

Anche se il nervo è correttamente conservato, si può avere la fissazione dell'articolazione crico-aritenoidea se l'incisione verticale pre-aritenoidea è mal eseguita.

Se sono danneggiati sia il nervo che l'articolazione, il risultato può essere una scarsa chiusura della neoglottide, con una insufficienza funzionale. Sebbene si dovrebbe resecare l'intero spazio paraglottico, dovrebbe essere evitato il traumatismo del muscolo crico-aritenoideo (C-A) laterale, perchè se il muscolo è danneggiato, sarà di conseguenza limitata la funzione adduttorica. L'incisione verticale pre-aritenoidea, con cui inizia la resezione dello spazio paraglottico, dovrebbe essere posta a livello del processo vocale della cartilagine aritenoide e il processo vocale dovrebbe essere risparmiato. Se il taglio è eseguito troppo vicino all'articolazione, potrebbe svilupparsi una fibrosi, con conseguente fissità dell'articolazione, nonostante la normale funzione del RLN (fig. 5).

Dal lato ove si può conservare l'aritenoide, la resezione passa davanti all'aritenoide sezionando di seguito: l'inserzione della banda ventricolare, il processo vocale, la corda vocale, lo spazio paraglottico inferiore, la membrana cricotiroidea ed il cono elastico. Dopo aver fratturato ed aperto la cartilagine tiroidea la resezione prosegue dall'interno correndo sull'anello cricoideo. La resezione viene completata sezionando la mucosa interaritenoidea, la mucosa del cappuccio aritenoideo e la plica ari-epiglottica. In questo tempo al fine di non ledere la mucosa del seno piriforme è utile trazione lateralmente, delicatamente, la mucosa. Questa manovra è denominata "resezione inside out" e consente al chirurgo una precisione millimetrica nella definizione delle parti da resecare.²

Una volta che il RLN è stato preservato ed è garantita la funzione dell'articolazione C-A, il punto cruciale per la creazione della neoglottide è **la risospensione dell'aritenoide**. Infatti, i muscoli tiroaritenoidi anteriorizzano le aritenoidi e le allontanano dalla parete faringea posteriore; poichè questi muscoli sono inclusi nella resezione, l'aritenoide cade posteriormente, quindi potrebbero essere necessari punti di sutura per tirare le aritenoidi anteriormente ed inclinate leggermente in avanti, rispetto alla parete faringea posteriore. Questa manovra è fondamentale per creare uno sfintere a forma di T che si chiuderà contro l'epiglottide o la base della lingua. Le due aritenoidi non devono essere in contatto per evitare l'eventuale formazione di sinechie post-chirurgiche.

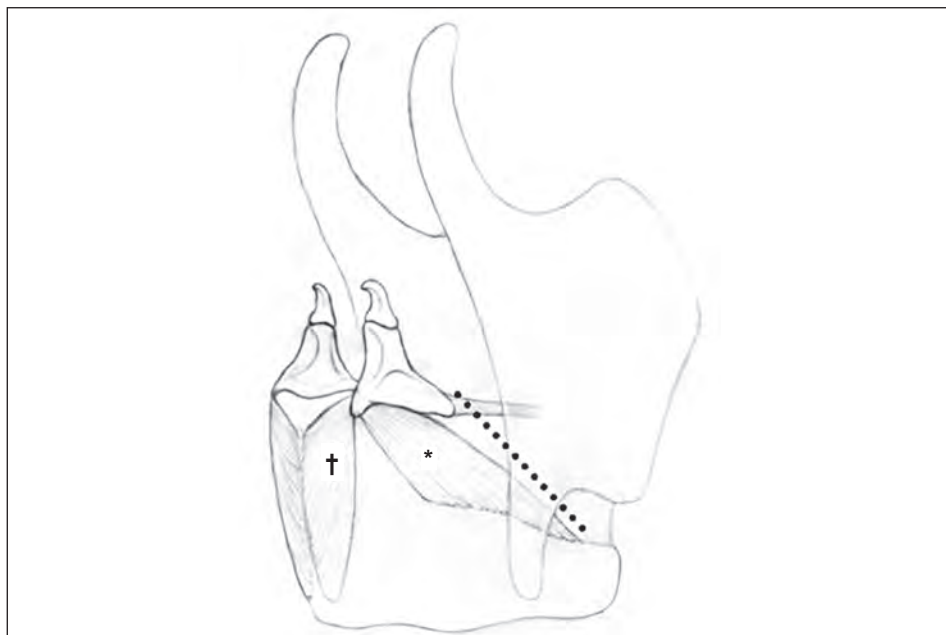


Fig. 5: L'incisione verticale pre-aritenoidea, con cui inizia la resezione dello spazio paraglottico, dovrebbe essere posta a livello del processo vocale della cartilagine aritenoide (linea tratteggiata), e il processo vocale dovrebbe essere risparmiato.
†: muscolo crico-aritenoideo posteriore, *: muscolo crico-aritenoideo laterale.

La ricreazione di un neosfintere competente e simmetrico ottimizzerà il flusso d'aria e consentirà pressioni subglottiche crescenti per fornire una voce migliore. Il riposizionamento della aritenoide permette un recupero veloce della fonazione e della deglutizione.

Quando viene sacrificata un'aritenoide, si usa la mucosa residua insieme alla cartilagine corniculata omolaterale o la mucosa retroaritenoidea, o entrambe, suturandole a livello del legamento crico-aritenoideo per ricreare un neosfintere che indirizzi il bolo lontano dall'ingresso della neoglottide. L'aritenoide residua è sospesa con una direzione più anteriore rispetto a quando sono conservate entrambe le aritenoidi (fig. 6).

La corretta riabilitazione della deglutizione dopo una laringectomia ricostruttiva richiede il ripristino della fase faringo-laringea. Per far ciò, la laringe ricostruita dovrebbe essere capace di fornire un adeguato transito di bolo all'esofago e al tempo stesso proteggere in maniera sufficiente le vie aeree per prevenire l'aspirazione. Questo, a sua volta, richiede una coordinazione strutturale e piena libertà di movimento. Per ottenere una corretta coordinazione, è fondamentale preservare l'arco riflesso oro-faringo-laringeo. Questo obiettivo può essere raggiunto solo quando il tronco del nervo ipoglossico e il SLN sono stati preservati con cura. Per un'adeguata funzionalità postoperatoria, dovrebbe essere eseguita una

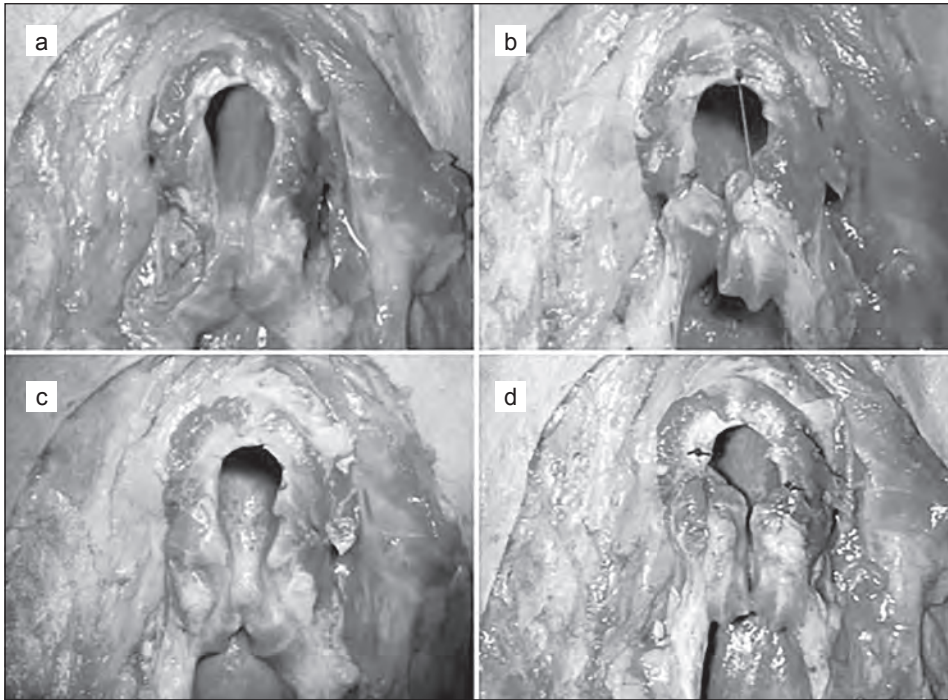


Fig. 6: a. Posizione dell'aritenoida destra e della cartilagine corniculata sinistra dopo SCPL con sacrificio dell'aritenoida sinistra.
 b. Creazione di un contrafforte a fianco della cartilagine corniculata sulla cartilagine cricoide con rotazione più anteriore nel bordo della resezione aritenoida. Nota la rotazione anteriore dell'aritenoida destra con chiusura della glottide e creazione di un imbocco in ipofaringe.
 c. Posizione di riposo delle aritenoidi ruotate posteriormente sulla parete faringea posteriore dopo SCPL.
 d. Riposizionamento simmetrico delle aritenoidi bilaterali conservate per la formazione della neoglottide.

precisa plessia tra osso ioide e cartilagine cricoide, con l'obiettivo di preservare il volume della base lingua e consentire la chiusura della neoglottide. Anche i **seni piriformi** giocano un ruolo critico durante la fase faringo-laringea della deglutizione. Per una resezione completa dello spazio paraglottico, il seno piriforme può essere ricostruito, ricreando la forma ad imbuto dello sfintere ipofaringeo, ripristinando le docce faringo-laringee, tirando la parete faringea laterale più anteriormente, si aiuta a ristabilire la posizione fisiologica e la funzionalità dei costrittori inferiori e dei seni piriformi (fig. 7).

I costrittori inferiori assicurano una continuità muscolare e facilitano la contrazione peristaltica, consentendo una propulsione coordinata del bolo una volta superato lo sfintere esofageo superiore. Questo si ottiene posizionando due punti di sutura nella fascia dei muscoli costrittori. Il muscolo

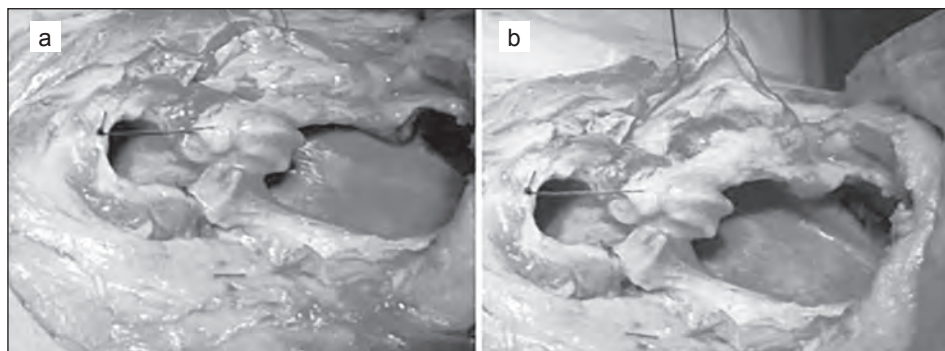


Fig. 7: a. Posizionamento dei punti di sutura riassorbibili per la ricostruzione del seno piriforme. Nota due punti di sutura tra il cappuccio aritenoidico e il bordo superiore della cricoide.
b. Creazione dell'apertura ipofaringea per l'entrata nel seno piriforme, riposizionando il costrittore inferiore anteriormente.

costrittore di un lato è poi fissato anteriormente al controlaterale, dopo il confezionamento della pessia, ristabilendo una posizione simmetrica dei seni piriformi bilateralmente. Nei casi in cui la mucosa del seno piriforme è ridondante, bisogna trazionarla bene per evitare che si creino delle invaginazioni che possano ostacolare l'ingresso in esofago. Cruciale è la **“blunt-finger dissection”** (dissezione per via smussa con dito senza strumenti da taglio) per far risalire la trachea cervico-mediastinica e colmare il gap realizzato con la resezione.

Il **corretto allineamento di base lingua e neoglottide** è importante in quanto non è una semplice anastomosi mucosa-mucosa; il chirurgo deve sempre cercare di ancorare la cricoide non solo all'osso ioide, ma anche alla base lingua e/o all'epiglottide. Il punto centrale dovrebbe essere posto al centro del corpo dell'osso ioide e dovrebbe poi essere allineato precisamente al centro dell'anello cricoideo. Poiché la cricoide è tonda e l'osso ioide è quadrangolare, va considerato sempre un naturale disallineamento. Questa disarmonica configurazione geometrica influisce sulla solidità di sutura della pessia: se i punti di sutura non vengono messi correttamente, è possibile sublussare l'osso ioide sotto la cricoide, allontanando l'aritenoidico dall'epiglottide o dalla base lingua e determinando perciò una incompleta chiusura della neoglottide, con risultati scarsi nella fonazione e nella deglutizione. Nel confezionamento della pessia, un posizionamento troppo anteriore dell'osso ioide aumenta il rischio di aspirazione, ed un posizionamento troppo posteriore può creare un'ostruzione delle vie aeree.

La ricostruzione differisce a seconda del tipo di resezione (risparmio di una o due aritenoidi): quando si preservano entrambe le aritenoidi, la **pessia fra cricoide +/- epiglottide ed osso ioide** viene effettuata utilizzando **3 o 5 punti** doppi con filo di sutura a lento riassorbimento. Il primo punto

è centrale ed è il più importante. In caso di conservazione della porzione sopraioidea dell'epiglottide, viene fatto passare a livello subpericondrale, fra cricoide e primo anello tracheale, poi attraversa il margine sezionato dell'epiglottide residua, ed infine viene passato sotto l'osso ioide e fissato alla base della lingua, prendendone sufficiente tessuto (circa 2 cm), perché la pessia non serve solo a sollevare la trachea, ma anche ad abbassare la base lingua, per evitare la disfagia. Se si passa il punto centrale solo a livello della base dell'epiglottide e non a livello del suo margine libero sezionato, invece di mantenersi verticale, potrebbe cadere e determinare stenosi della neoglottide. I punti vengono stretti simmetricamente, dopo aver rimosso il supporto sotto le spalle del paziente ed aver leggermente flesso il capo, mediante nodo triplo tenuto bloccato con mosquito retto dal terzo operatore (fig. 8).⁸

Quando viene preservata solo un'aritenoidoide, come è stato detto, prima di creare la pessia, è necessario ricostruire meticolosamente il seno piriforme dal lato dell'aritenoidoide sacrificata, suturando la mucosa del cappuccio aritenoidoide alla mucosa sottoglottica.

Dovrebbero essere posti pochi punti per la pessia, disposti in maniera simmetrica, paralleli e ad una distanza di circa 5-10 mm uno dall'altro.

Ogni punto dovrebbe essere ad una distanza inferiore di 1 cm dalla linea mediana, perché il nervo ipoglosso non converge a più di 1 cm dalla linea mediana a livello della base lingua.

Un punto troppo laterale può danneggiare il nervo ipoglosso e/o l'arteria linguale, con conseguente ipotono della base lingua (fig. 9).

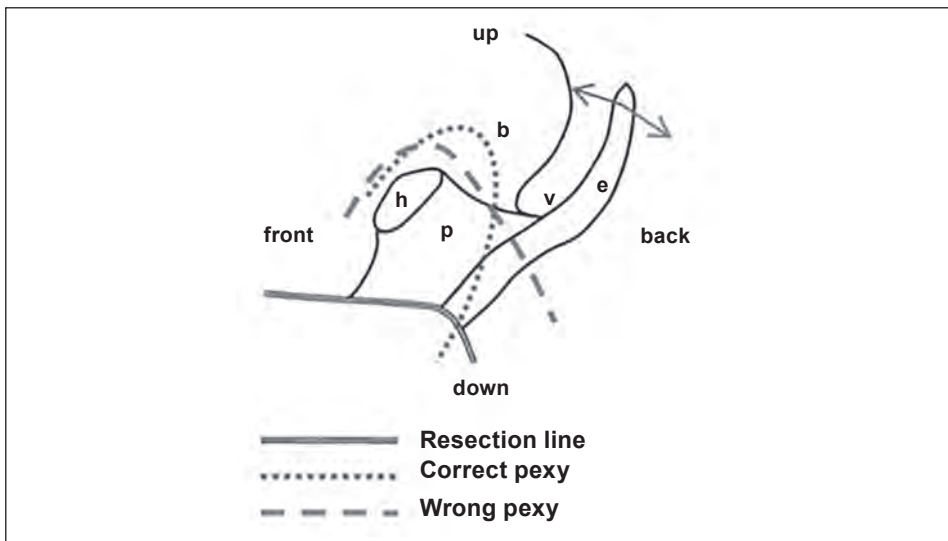


Fig. 8: Rappresentazione schematica dell'errata e corretta ioidoepiglottopessia (piano sagittale). b: base lingua; e: epiglottide; h: osso ioide; p: spazio pre-epiglottico; v: vallecola glossoepiglottica.

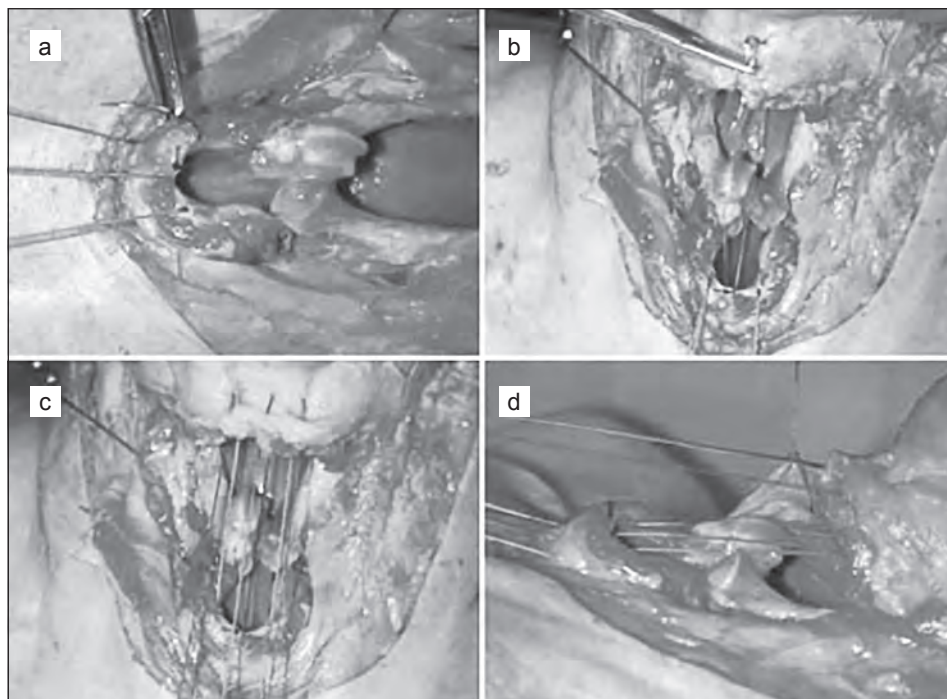


Fig. 9: a. Posizionamento sottomucoso di tre punti simmetrici a livello dell'anello cricoideo.
 b. Posizionamento del primo punto centrale attraverso il base lingua, attorno allo iode, e dietro al di sotto dei muscoli sternoioideo e tiroioideo.
 c. Posizionamento simmetrico dei tre fili di sutura prima del confezionamento della pessia.
 d. Visione laterale prima del fissaggio della cricoide al seno piriforme ricostruito.

Il posizionamento di punti più larghi o di più di tre punti può appiattire la base lingua, creando un "effetto ad imbuto" nella neoglottide; una sutura eccessivamente stretta può, invece, fratturare l'anello cricoideo. Quando questo avviene, i punti si riposizionano attorno ai primi due anelli tracheali. Il posizionamento alto della cricoide dopo la pessia crico-ioidea può comportare un'ipertonicità cricofaringea, pertanto, se l'orifizio esofageo sembra ristretto alla dilatazione con il dito, dovrebbe essere considerata intraoperatoriamente una miotomia cricofaringea.

Al termine dell'intervento a tutti i pazienti è posizionato il SNG, solitamente nella narice del lato dove il seno piriforme è stato più danneggiato o dal lato in cui si è asportata l'aritenoidite.

Nelle OPHL la neoglottide non è mai tanto ermetica quanto lo era con le precedenti valvole, date dalla combinazione delle corde vocali vere e false, che sono resecate durante l'intervento. La neoglottide funziona con l'adduzione aritenoidica e con la chiusura anteriormente con la base lingua o con l'epiglottide. Per questo motivo, un allineamento laringeo appro-

priato e la conservazione di un base lingua aiuta a migliorare la deglutizione postoperatoria.

La riabilitazione post-operatoria precoce consente il recupero funzionale favorendo l'ottimizzazione di un compenso neo-sfinteriale, che può essere di tipo bi-aritenoideo, ariteno-linguale, epiglottto-aritenoideo o ariteno-ioideo. In un nostro studio abbiamo valutato l'influenza dei compensi neo-sfinteriali nel recupero funzionale della deglutizione in 31 pazienti sottoposti a laringectomia ricostruttiva (28 CHP e 3 CHEP; 26 con risparmio di due aritenoidi e 5 con conservazione di una sola unità crico-aritenoidea). Il compenso del neo-sfintere è risultato bi-aritenoideo in 17 (55%) pz; ariteno-linguale in 10 (32%), epiglottto-aritenoideo in 3 (10%) e ariteno-ioideo in 1 (3%) paziente. In base alla nostra esperienza, l'attività del compenso ariteno-linguale e di quello ariteno-ioideo hanno consentito una più precoce rimozione del SNG (dopo circa 10 gg) rispetto agli altri due gruppi di pazienti (entro i 20 gg), evidenziando che un completo recupero funzionale deglutitorio post-laringectomia sovracricoidea è favorevolmente condizionato da un compenso neo-sfinteriale in cui ci sia il coinvolgimento della base lingua e dell'osso ioide, oltre che dell'unità crico-aritenoidea.⁹ Inoltre la cannula tracheotomica ostacola l'elevazione laringea e riduce o inibisce il riflesso della tosse; è quindi necessario decannulare i pazienti quanto prima possibile. Per ridurre gli effetti negativi della cannula sul riflesso della tosse, si consiglia di scuffiarla dopo le prime 12 ore dall'intervento chirurgico, prevenendo la down-regulation dei recettori infraglottici. Il giorno dopo l'intervento, il paziente dovrebbe essere spronato a camminare.

Una decannulazione precoce ha molteplici benefici: riduce la stasi salivare e l'incidenza di tracheiti, rimuovendo la cannula come corpo estraneo e riducendo l'aspirazione, aumenta l'elevazione della laringe, ripristina la tosse fisiologica e la mobilitazione delle aritenoidi.

La rimozione del SNG dovrebbe essere presa in considerazione quando il paziente è apiretico, senza segni polmonari di ab ingestis, la ferita latero-cervicale è guarita, la pessia è ben solida, la tracheotomia senza segni di infezione locale e con cannula tappata.

In un nostro studio abbiamo analizzato i risultati oncologici e funzionali di 31 pz sottoposti a laringectomia sovracricoidea dal 2008 al 2014, e abbiamo riscontrato una differenza significativa per la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (DFS) nei pz affetti da carcinoma in stadio iniziale (T1b-T2) e in quelli in stadio avanzato (T3-T4) (OS = 93,3% vs. 40,0%, $p = 0,0232$; DFS = 93,3% vs. 31,3%, $p = 0,0021$). Non abbiamo invece riscontrato alcuna correlazione tra il tipo di intervento (OPHL TType IIa o IIb) e il tasso di sopravvivenza (OS = 80,0% vs 86,2%, $p = 0,3629$; DFS = 55,6% vs 86,7%, $p = 0,1601$). La rimozione del SNG è avvenuta in tutti i pazienti, in media a distanza di 18,8 giorni dall'intervento chirurgico. Inoltre, abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa nel tempo medio di rimozione del SNG nei pazienti sottoposti

a OPHL Type IIa e IIb (22,8 e 17,7 giorni rispettivamente, $p = 0,003$) ma non per la conservazione di una o due unità cricoaritenoidi ($p = 0,544$).¹⁰ Considerare la possibilità della PEG quando il paziente ha un'età superiore ai 75 anni, si sacrifica un'aritenoidi quando il paziente è stato sottoposto a radioterapia pre-operatoria, in caso di disfunzione del nervo ipoglosso, laringeo superiore o ricorrente.

Concludendo, i punti fondamentali per raggiungere i migliori risultati funzionali dopo laringectomia ricostruttiva sono: preservare il nervo laringeo superiore e il nervo ricorrente; riposizionare le aritenoidi in maniera simmetrica per ottenere una conformazione a T della neoglottide; ricostruire i seni piriformi e le docce faringo-laringee; preservare almeno un'aritenoidi; mantenere la base lingua alta e voluminosa e la decannulazione precoce.

La conservazione dell'epiglottide rappresenta un vantaggio per l'anestesta in quanto, in caso di intubazione per un reintervento chirurgico, ha un punto di reperi molto importante.

Bibliografia

1. Holsinger FC, Laccourreye O, Weinstein GS, et al. Technical refinements in the supracricoid partial laryngectomy to optimize functional outcomes. *J Am Coll Surg.* 2005 Nov;201(5):809-20.
 2. Succo G, Rizzotto G. Laringectomia sopracricoidea con crico-ioido-epiglottopessia: indicazioni e tecnica chirurgica. In: *Attualità in oncologia laringea. Relazione Ufficiale XCVII Congresso Nazionale della SIO e ChCF.* 2010. p 357-376.
 3. Succo G, Peretti G, Piazza C, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Sep;271(9):2489-96.
 4. Rassekh CH, Driscoll BP, Seikaly H. Preservation of the Superior laryngeal nerve in supraglottic and supracricoid partial laryngectomy. *Laryngoscope.* 1998;108:445-457.
 5. Lucioni M. *Practical guide to neck dissection.* 2006. p 81-100.
 6. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, Jouffre V. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy: a partial laryngeal procedure for glottis carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99:421-426.
 7. Rizzotto G, Succo G, Lucioni M. Subtotal laryngectomy with tracheohyoidopexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope.* 2006;116:1907-17.
 8. Lucioni M, Bertolin A, Lionello M. Transoral laser microsurgery for managing laryngeal stenosis after reconstructive partial laryngectomies. *Laryngoscope.* 2017 Feb;127(2):359-365.
 9. Barbara M, Maino T. L'influenza dei compensi neo-sfinteriali nel recupero funzionale della deglutizione nei pazienti sottoposti a laringectomie ricostruttive. 35° congresso SIFEL, Salerno, 2001.
 10. Barbara M, Cariti F, Maino T, et al. Oncological and functional results of supracricoid laryngectomies: clinical experience. IN PRESS.
-

I FATTORI PREDITTIVI E DETERMINANTI DELL'INSUCCESSO TERAPEUTICO

C. MIANI

Come già visto nei capitoli precedenti, le laringectomie ricostruttive si pongono come valida alternativa nella preservazione d'organo nei tumori endolaringei mediamente avanzati ed in alcuni selezionati casi di stadio avanzato¹⁻³, così come nella chirurgia di recupero di alcune recidive dopo trattamento endoscopico e/o radio(chemioterapico)⁴⁻⁷.

Lo scopo di questo capitolo è quello di sottolineare quali possano essere i fattori predittivi e determinanti dell'insuccesso terapeutico e, di conseguenza, quali siano i casi nei quali è consigliabile astenersi dal dare indicazione a queste tecniche chirurgiche.

Sono due i punti su cui è necessario focalizzare il problema:

- a. definire l'insuccesso;
- b. evidenziare e, se possibile, semplificare, la molteplicità dei casi clinici che si possono presentare, considerato che, oltre al fatto che la clinica può essere estremamente diversa sia per la variabile diffusione locale nelle sottosedì laringee che per il coinvolgimento o meno delle stazioni linfonodali del collo, e lo stesso gruppo di interventi, con le differenti varianti come proposto da Rizzotto e Succo^{8,9}, vanno a costituire un *potpourri* di situazioni cliniche nelle quali può risultare arduo districarsi.

L'INSUCCESSO TERAPEUTICO

L'insuccesso terapeutico può essere ricondotto e ripartito sui due ordini di cause: oncologiche e funzionali.

L'insuccesso oncologico

Sul versante oncologico le laringectomie ricostruttive hanno dimostrato, al follow-up, un'elevata percentuale di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia, indipendentemente dal tipo di chirurgia attuata (cricoioidoepiglottopessia, cricoioidopessia, nelle due varianti con la conservazione di una o di entrambe le aritenoidi), sebbene la relativamente recente estensione del trattamento a casi più avanzati con tecniche ancora più invasive (e conseguente ricostruzione con tracheoioidopessia) in centri ad elevato volume di pazienti trattati, risulti in percentuali leggermente più basse, legate essenzialmente alla peggior prognosi di partenza^{8,10-19}.

In base a quanto riportato in letteratura^{8,15,17-19}, gli elementi che possono determinare o incrementare il rischio di recidiva/persistenza e che sostanzialmente rappresentano una controindicazione alla chirurgia ricostruttiva sono:

- il coinvolgimento verso il basso dello spazio paraglottico, in particolare a livello posteriore;
- l'ampia invasione dello spazio io-tiro-epiglottico sino a livello dell'osso ioide, che rappresenta il punto di ancoraggio superiore per la ricostruzione e di conseguenza non può essere sacrificato;
- l'invasione, del cono ipoglottico anteriore, per oltre 10 mm (tranne per l'eventuale possibilità di effettuare una tracheoioiodopessia);
- il coinvolgimento della commissura posteriore;
- l'estensione della neoplasia al seno piriforme;
- l'estensione della neoplasia all'articolazione cricoaritenoidica.

L'insuccesso funzionale

Sul versante funzionale verranno presi in considerazione tre parametri: deglutizione, fonazione, respirazione²⁰.

È noto e intuitivo come l'asportazione del 50-75% degli elementi anatomici della laringe al crocevia delle vie aerodigestive possa produrre inizialmente come risultato una disfagia nel 100% dei pazienti trattati.

La difficoltà di ripresa dell'alimentazione, sebbene inizialmente correlabile ai trattamenti più demolitivi¹⁶ (la presenza dell'epiglottide favorisce infatti la ripresa precoce della deglutizione), è di più lento recupero nell'anziano, ma nel medio termine non dipende dal tipo di intervento effettuato né dalle caratteristiche cliniche (età, sesso, performance status) del paziente²⁰⁻²⁸.

Questo deficit funzionale, in particolar modo se trattato precocemente con tecniche logopediche adeguate²⁵, tende rapidamente a migliorare nel maggior numero di pazienti e il risultato finale si stabilizza in 6-12 mesi.

In quel momento circa il 90% dei pazienti trattati si alimenta per vie naturali senza integrazione tramite gastrostomia percutanea. L'unico elemento che sicuramente peggiora la prognosi è un'indicazione eccessivamente conservativa con risultato in margini close oppure un coinvolgimento importante delle stazioni linfonodali, con rottura capsulare e, in entrambi i casi, conseguente necessità di un trattamento radioterapico postoperatorio, che sicuramente condiziona il risultato deglutitorio, peggiorandolo^{27,28}.

Di conseguenza, il paziente cN+ dovrebbe essere avvisato che il suo risultato deglutitorio, sulla base o meno della necessità di trattamento postoperatorio definito sul pN, potrebbe risultare scadente.

Esistono tuttavia degli errori (talora necessari in quanto condizionati da reperti intraoperatori inaspettati oppure da una cicatrizzazione imprevedibile) di tecnica chirurgica, che possono condizionare l'insuccesso nel recupero della disfagia postoperatoria. Essi sono:

- la mancata preservazione di uno od entrambi i nervi laringei superiori, che con la loro sensibilità favoriscono la gestione del bolo nella

fase faringea e migliorano il riflesso protettivo della tosse in caso di penetrazione laringea;

- la mancata conservazione/ricostruzione dello sfondato latero-anteriore del seno piriforme residuo, che condiziona il convergere del bolo verso la neolaringe;
- l'eccessivo posizionamento/slittamento dello iotide verso l'avanti durante la pessia che determina da un lato la difficoltà del raggiungimento, da parte della base linguale, della regione aritenoidea durante l'atto deglutitorio e dall'altro un dislocamento verso l'avanti dell'imbocco del seno piriforme ricostruito, con sua parziale occlusione dinamica durante la deglutizione;
- una sutura troppo alta dell'epiglottide durante la pessia nelle cricoioidoepiglottopessie che comporti un'eccessiva flessione posteriore della stessa con risultato di un conflitto con la/le aritenoidi durante la deglutizione, il che rende difficile il contatto con la base linguale.

La fonazione dopo laringectomia ricostruttiva risulterà, in grado variabile, sempre compromessa²⁰: anche in questo caso risulta intuitivo che maggiore è l'estensione della demolizione, peggiore sarà il risultato vocale.

Gli elementi che contribuiscono alla produzione della voce nella neoglottide della laringe ricostruita sono sostanzialmente gli stessi che contribuiscono alla protezione tracheale durante la deglutizione: base linguale, porzione superiore dell'epiglottide se risparmiata e aritenoide/ⁱ²⁷.

Di conseguenza i buoni parlatori sono spesso anche i pazienti che hanno meno problemi di ab ingestis e i fattori predittivi e determinanti di un insuccesso parziale nel recupero della voce sono gli stessi visti per la deglutizione.

La respirazione per vie naturali, con conseguente possibilità di eliminazione della cannula tracheostomica, risulta l'elemento funzionale meno determinante negli insuccessi terapeutici¹⁴. I pochi pazienti che, per stenosi postoperatoria, non riescono a respirare in maniera sufficiente attraverso la neolaringe, facilmente si adattano alla gestione della cannula tracheostomica, anche perchè quest'ultima, essendo più che altro un'integrazione alla respirazione per le vie naturali, spesso può essere utilizzata di calibro ridotto e, talora, in modo intermittente.

La gestione degli spazi aerei può inoltre essere migliorata con successivi interventi di incremento di calibro laringeo tramite laser CO₂ o laser a diodi^{8,29}.

Fattori predittivi dell'insuccesso terapeutico sulla funzione respiratoria saranno comunque:

- il pregresso trattamento radioterapico, con edema preesistente delle strutture laringee in particolar modo della regione aritenoidea;
 - Il successivo trattamento radioterapico (come già visto per la deglutizione);
 - laringi anatomicamente piccole (nelle donne per esempio);
-

- Importanti infezioni postoperatorie loco-regionali con edema residuo post-chirurgico;
- l'eccessiva retroposizione/slittamento dello ioide sulla base cricoidea o tracheale della plessia.

CONCLUSIONI

Le laringectomie ricostruttive rappresentano uno strumento che, sulla base di un preciso staging clinico-strumentale preoperatorio, possono produrre risultati terapeutici oncologici ottimali con preservazione di tutte (o quasi) le funzioni dell'organo laringeo, con risultati funzionali a medio e lungo termine spesso migliori rispetto ai protocolli non chirurgici di salvataggio d'organo e con un ridottissimo numero di conversioni in laringectomia totale.

Tuttavia la curva di apprendimento per i chirurghi, legata alla difficoltà tecnica di una ricostruzione tridimensionale della laringe in presenza delle ampie variabili generate dalla conformazione delle neoplasie (sottosedi ed estensione), le varianti applicabili alla metodica chirurgica, la diversità delle indicazioni oncologiche nei vari centri, rappresentano tutt'oggi un mix di casistica nella quale non è sempre facile orientarsi.

Di conseguenza risulta sempre cruciale, in primo luogo, valutare il rapporto rischio-beneficio nell'applicare o meno un'indicazione chirurgica di questo tipo e, in secondo luogo, se esistano fattori predittivi di insuccesso che ci possono far proporre trattamenti alternativi conservativi non chirurgici o una laringectomia totale.

Restano infine da definire alcuni punti chiave del follow-up, soprattutto funzionale²⁰, in particolare modo la standardizzazione dei tempi riabilitativi e le tecniche e metodiche di valutazione della disfagia e dei parametri vocali postoperatori, per poter confrontare in maniera facile e informativa i risultati tra i vari gruppi che si dedicano a questo tipo di chirurgia.

Bibliografia

1. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part B: Intermediate and selected advanced stage laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(1):E649-57.
 2. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part A: Early- to intermediate-stage glottic carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(1):E333-40.
 3. Succo G, Bussi M, Presutti L, et al. Supratracheal laryngectomy: current indications and contraindications. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35:146-56.
 4. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, et al. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:421-6.
 5. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, et al. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope*. 1990;100:735-41.
 6. Makeieff M, Venegoni D, Mercante G, et al. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. *Laryngoscope*. 2005;115:353-7.
 7. Spriano G, Pellini R, Romano G, et al. Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure. *Head Neck*. 2002;24:759-65.
 8. Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, et al. Subtotal laryngectomy: outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1635-46.
 9. Succo G, Peretti G, Piazza C, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:2489-96.
 10. Kiliç C, Tuncel Ü, Kaya M, et al. Long-term results of partial laryngectomized patients. *J Craniofac Surg*. 2016;27:e698-e701.
 11. Ozturk K, Akyildiz S, Gode S, et al. Post-surgical and oncologic outcomes of supracricoid partial laryngectomy: a single-institution report of ninety cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2016;78:86-93.
 12. Topaloglu I, Bal M, Salturk Z. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: oncological results. *Eur Arch Otolaryngol*. 2012;269:1959-65.
 13. Leone CA, Capasso P, Russo G, et al. Supracricoid laryngectomies: oncological and functional results for 152 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34:317-26.
 14. Pastore A, Stomeo F, Bianchini C, et al. Supracricoid partial laryngectomy oncological and functional results. *J BUON*. 2015;20:879-85.
 15. Nakayama M, Miyamoto S, Seino Y, et al. One hundred supracricoid laryngectomies with cricothyroidopexy: do we achieve better local control? *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45:732-7.
 16. Wang Y, Li X, Pan Z. Analyses of functional and oncologic outcomes following supracricoid partial laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:3463-8.
 17. Page C, Mortuaire G, Mouawad F, et al. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy (CHEF) in the management of laryngeal carcinoma: oncologic results. A 35-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1927-32.
 18. Dufour X, Hans S, De Mones E, et al. Local control after supracricoid laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1092-9.
-
-

19. Gallo A, Manciocco V, Simonelli M, et al. Supracricoid Partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:620-5.
 20. Schindler A, Pizzorni N, Mozzanica F, et al. Functional outcomes after supracricoid laryngectomy: what we not know and what do we need to know? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:3459-3475.
 21. Lips M, Speyer R, Zumach A, et al. Supracricoid laryngectomy and dysphagia: a systematic literature review. *Laryngoscope.* 2015;125:2143-56.
 22. Allegra E, Franco T, Trapasso S, et al. Modified supracricoid laryngectomy: oncological and functional outcomes in the elderly. *Clin Interv Aging.* 2012;7:475-80.
 23. Basaran B, Unsaler S, Ulasan M, et al. The effect of arytenoidectomy on functional and oncologic results of supracricoid partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124:788-96.
 24. Caicedo-Granados E, Beswick DM, et al. Oncologic and functional outcomes of partial laryngeal surgery for intermediate-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:235-42.
 25. Clayburgh DR, Graville DJ, Palmer AD, et al. Factors associated with supracricoid laryngectomy functional outcomes. *Head Neck.* 2013;35:1397-403.
 26. Pinar E, Imre A, Calli C, et al. Supracricoid partial laryngectomy: analyses of oncologic and functional outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:1093-8.
 27. Alicandri-Ciufelli M, Piccinini A, Grammatica A, et al. Voice and swallowing after partial laryngectomy: factors influencing outcome. *Head Neck.* 2013;35:214-9.
 28. Topaloglu I, Köprücü G, Bal M. Analysis of swallowing function after supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:412-8.
 29. Loyo M, Espinoza S, Giraud P, et al. Early and severe dyspnea after supracricoid partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123:53-7.
-

CORRELAZIONE ANATOMOPATOLOGICA E RISCHIO DI RECIDIVA

P. BOCCASSINI

I carcinomi della laringe sono i tumori più frequenti della testa e del collo (45%) e costituiscono il 2,5% di tutte le neoplasie maligne dell'organismo nell'uomo e lo 0,5% nella donna, in particolare nella quinta-settima decade di vita.

La sua incidenza in Italia è stimata in 19,8 casi/100.000/anno.

Il 97% delle neoplasie della laringe sono costituite da carcinomi a cellule squamose (SCC) in vario grado di differenziazione, nelle forme macroscopiche di tipo vegetante, infiltrante o ulcerato, che potrebbe in qualche modo essere correlato con la prognosi.

Secondo le statistiche dell'American Cancer Society¹, la sopravvivenza specifica per malattia a cinque anni del carcinoma squamoso della laringe si attesta intorno al 65%.

Tuttavia il dato preoccupante è che nonostante il netto progresso tecnico, tecnologico e metodologico di cui ha beneficiato l'oncologia del distretto testa-collo negli ultimi 30 anni, la prognosi del carcinoma squamocellulare della laringe non è sostanzialmente migliorata.

Il fattore fondamentale che ha influenzato negativamente il dato sulla sopravvivenza del carcinoma laringeo va ricercato sicuramente nella mancanza, ad esclusione del parametro T e del parametro N, di validi fattori prognostici ai fini del controllo loco-regionale e della sopravvivenza². Per questa ragione l'esigenza di trovare dei marcatori clinici, istologici e molecolari in grado di fornire informazioni sul comportamento biologico del tumore, di predire l'evoluzione clinica della malattia e di indirizzare la scelta terapeutica è molto sentita in oncologia.

C'è tuttavia, ancora molta confusione riguardo al significato prognostico di molti di tali marcatori e alle loro possibili applicazioni in ambito clinico; non è ancora chiaro quale di questi abbia valore rilevante, quanto possa essere determinante e in che modo possa influire sulle scelte terapeutiche.

Al momento, per quanto riguarda i carcinomi squamosi della testa e del collo, i fattori prognostici con rilevanza clinica in grado di predire l'evoluzione loco-regionale o la recidiva della neoplasia, cioè di definire la sua aggressività biologica, possono essere suddivisi in:

- *fattori prognostici relativi al paziente (età, sesso, attività lavorative a rischio, abitudini di vita, performance status, familiarità);*
-
-

- *fattori prognostici relativi al tumore (sede, estensione di T, interessamento di N, istologia, marcatori molecolari e cellulari);*
- *fattori prognostici relativi alla terapia*³.

Per quanto riguarda i fattori relativi al tumore, indubbio significato clinico e prognostico ha la determinazione della neoplasia, vale a dire la sua stadiazione che viene riassunta nelle categorie TNM secondo il sistema TNM (AJCC and UICC) e che si basa sulla estensione del tumore (T stage), la diffusione ai linfonodi regionali (N stage) e le metastasi a distanza (M)⁴.

La stadiazione del tumore prevede due momenti:

- lo stadio clinico (cTNM) valutato prima della terapia, essenziale per selezionare il tipo di trattamento;
- lo stadio patologico (pTNM) stabilito dopo la valutazione del pezzo operatorio, considerato come il migliore indicatore prognostico, oltre ad essere fondamentale nella scelta della strategia terapeutica successiva all'intervento chirurgico.

Lo stadio di T (**T stage**) viene classificato sulla base dell'estensione della neoplasia:

esistono in letteratura una serie numerosa di dati che dimostrano come sia inversamente proporzionale la correlazione tra il T-stage e la prognosi⁵. Tuttavia, se da un lato è vero che passare dallo stadio T1 allo stadio T4 correla sicuramente con un peggioramento della sopravvivenza ed un aumento del numero delle recidive, è altrettanto vero che a volte si riscontrano particolari tumori T1, per la verità non molto frequenti, che si accompagnano precocemente ad un importante interessamento linfonodale (N2, N3) con conseguente netto peggioramento della prognosi. La spiegazione di tali rari quadri clinici può essere probabilmente ricercata in fenomeni molecolari prognostici negativi.

Tra tutti i parametri dipendenti da T, la *sede* di insorgenza del tumore primitivo è il fattore prognostico più importante, date le differenze anatomiche e strutturali delle tre regioni nelle quali viene suddivisa la laringe – sovraglottica, glottica, ipoglottica – caratterizzate dalla presenza o meno di barriere anatomiche e per una rete linfatica più rappresentata in una regione piuttosto che in un'altra⁶.

Lo stadio di N (**N stage**) fa riferimento al coinvolgimento del linfonodi regionali.

Esso rappresenta il più significativo fattore prognostico dei tumori epiteliali della laringe, segno del crollo delle prime difese immunitarie e del superamento dei limiti anatomici dell'organo da parte della neoplasia, con una incidenza e distribuzione delle metastasi che variano in base alla sede e al parametro T del tumore primitivo^{6,7}.

La presenza di metastasi ai linfonodi loco-regionali ed il numero dei linfonodi colpiti, particolarmente frequente negli stadi avanzati, riduce di oltre il 50% la sopravvivenza a 5 anni. La classe di N viene determinata valu-

tando il numero dei linfonodocoinvolti, il livello e le dimensioni della metastasi, intesa quest'ultima come massa tumorale linfonodale totale e non come dimensioni del singolo linfonodo⁸.

Più di tre linfonodi colpiti al pTNM è un segno di prognosi peggiore. Una ulteriore significativa riduzione della sopravvivenza con incremento della diffusione loco-regionale insorge in caso di rottura della capsula nodale ed invasione extracapsulare. Essa si osserva con maggiore frequenza nei linfonodi grandi più di 3 cm ed in un significativo numero di linfonodi con diametro inferiore a 2 cm. Seppure più raramente è stata osservata anche in linfonodi inferiori ad 1cm^{7,9,10}.

Anche piccoli focolai metastatici (micrometastasi) clinicamente N0, possono presentare nel 20-35% dei casi, rottura della capsula linfonodale con invasione dei tessuti molli perinodali, influenzando così l'evoluzione della neoplasia verso le recidive regionali (10% dei cN0) e le metastasi a distanza.

Pertanto è evidente come la diffusione extracapsulare rappresenti un importante indicatore prognostico di ridotta sopravvivenza, per la stretta correlazione con il rischio di recidiva locale e di metastasi a distanza^{11,12}.

La stadiazione post-operatoria comprende informazioni su altri caratteri istologici come i margini di exeresi, il grading e l'istotipo, la profondità dell'infiltrazione, l'invasione angiolinfatica e perineurale, la frazione di crescita.

Margini di resezione: La completa escissione di un tumore rappresenta sicuramente il principio fondamentale della chirurgia oncologica. Pertanto lo stato dei margini di resezione chirurgica (R0 Rx R1) è senza dubbio un importante fattore prognostico del SCC della laringe, come del resto per tutti i carcinomi del distretto testa-collo, essendo esso fortemente associato con un alto rischio di recidiva loco-regionale e quindi con una peggiore sopravvivenza.

Margini negativi sono generalmente associati con un basso rischio di recidiva locale ed una migliore sopravvivenza. Benché i dati siano piuttosto controversi, si può considerare come adeguata la distanza di pochi millimetri (3-5 mm) del tumore dal margine di exeresi, in casi selezionati di SCC della glottide. Per i tumori sovraglottici, per quelli glottici in stadio avanzato e per quelli ipoglottici, i margini di resezione non sono stati definiti con precisione, ma si considera accettabile la distanza di 5 mm o più¹³⁻¹⁷.

Deriva da queste evidenze la grande importanza che viene ad assumere la valutazione anatomo- ed istopatologica dei pezzi operatori (tumore, linfonodi dello svuotamento, rottura capsulare, margini di exeresi) da cui dipende l'accuratezza del pTNM, e che a sua volta risulterà fondamentale nella scelta della strategia terapeutica.

Grading: per quanto riguarda il grading (gradodi differenziazione), ed il suo valore prognostico, i dati in letteratura sono del tutto discordanti. Si ritiene generalmente che il grado di corrispondenza tra la differenzia-

zione istologica ed il comportamento clinico del tumore sia limitato, con un impatto poco significativo sulla sopravvivenza probabilmente correlata a criteri non del tutto uniformi nel definire il grado di differenziazione di un tumore: la WHO considera per es. la cheratinizzazione, il rapporto nucleo/citoplasmatico, il pleomorfismo nucleare, l'attività mitotica elaborando un grading di tipo "citologico".

Altri criteri di grading considerano per esempio solo l'aspetto del nucleo, grading "nucleari" o si basano su caratteristiche strutturali, grading "istologici".

A differenza del grading, è stato dimostrato come il *pattern di crescita* del fronte di avanzamento del tumore, che esprime il *grado di infiltrazione in profondità*, possieda da solo o in combinazione con altri parametri istologici, un importante valore predittivo^{18,19}.

La modalità di invasione in sede di crescita tumorale può mostrare un pattern di tipo espansivo, un pattern di tipo infiltrativo, o entrambi. La crescita di tipo espansivo è caratterizzata da margini di invasione tumorale ben definiti ed è associata ad una migliore prognosi. La crescita di tipo infiltrativo, caratterizzata da piccoli cordoni neoplastici a margini mal definiti o da singole cellule sparse irregolarmente, è associata ad un decorso più aggressivo.

Tale parametro istologico è stato studiato come fattore prognostico decisamente negativo, nel senso che una maggiore infiltrazione si accompagna, in modo significativo, ad un numero maggiore di metastasi linfonodali. Il grado di invasione, identificato oggi come *fattore predittivo per metastatizzazione*, è un dato moderno che dovrà in futuro entrare a far parte integrante della diagnosi istologica. Si ritiene inoltre che, nell'ambito dei SCC laringei T1/T2, la valutazione su biopsia del pattern di invasione potrebbe essere utilizzato per selezionare i pazienti che meglio potrebbero rispondere al trattamento radioterapico ed i pazienti da avviare invece alla chirurgia.

Come è già stato ricordato in precedenza, l'istotipo più frequente dei tumori della laringe è il carcinoma a cellule squamose (SCC); vanno ricordate alcune sue varietà come il carcinoma verrucoso che ha una prognosi migliore per la scarsa tendenza a metastatizzare, ed il carcinoma basosquamoso considerato una variante aggressiva del SCC con morfologia bifasica ed una spiccata e precoce capacità metastatizzante sia ai linfonodi regionali che a distanza.

Altre caratteristiche istologiche per cui esistono evidenze di un sicuro significato prognostico sfavorevole dei SCC della laringe sono: l'invasione angiolinfatica e l'invasione perineurale.

Per quanto riguarda l'invasione angiolinfatica, la presenza di cellule tumorali nei vasi linfatici e/o ematici si associa con una aumentata tendenza alle metastasi loco-regionali e/o a distanza; ciò avviene in maniera significativa soprattutto per i T sovraglottici, contrariamente a quelli della regione glottica. Tale condizione tende ad insorgere nei carcinomi più aggressivi e

si accompagna naturalmente ad un aumentato rischio di recidiva e ad una ridotta sopravvivenza²⁰.

Allo stesso modo, l'invasione perineurale che si osserva non raramente nei tumori della testa e del collo, è strettamente correlata con l'incremento delle recidive locali, delle metastasi linfonodali e di conseguenza con una ridotta sopravvivenza^{20,21}.

Questo parametro descritto per la prima volta da Ernst nel 1905, viene considerato un fattore di sicuro significato prognostico. In generale l'esame istologico si considera positivo quando le cellule tumorali sono presenti nello spazio perineurale o nelle fibre nervose: e se consideriamo che la guaina del perinervio è una barriera insuperabile per le cellule tumorali, il suo superamento è un segno di grande aggressività tumorale e di un significativo aumentato rischio di metastasi linfonodali. Le cellule neoplastiche progredendo lungo il decorso del nervo sia in senso prossimale che distale, possono infiltrare e colonizzare strutture contigue come pure, non raramente, distanti anche alcuni centimetri dalla sede della neoplasia primitiva. Vural, a tale proposito, riporta la presenza di invasione perineurale in un nervo a 12 cm dalla sede primitiva senza interessamento dei tratti intermedi (skip metastasis)²². Di conseguenza risulta evidente quanto sia importante il valore prognostico di tale parametro.

L'indice di proliferazione (frazione di crescita), determinato con metodica immunoistochimica con l'impiego dell'anticorpo anti-Ki67(MIB1), si ritiene essere correlato con il grado di differenziazione del SCC e con la presenza di metastasi linfonodali. Esso tuttavia non rappresenta un fattore prognostico indipendente.

Gli studi che, nell'ambito delle neoplasie della testa e del collo, hanno provato a mettere in correlazione l'espressione cellulare del Ki67 con i fattori prognostici istopatologici come il T stage e l'N stage, sono numerosi. I risultati di tutti questi lavori sono però a volte discordanti. Tuttavia, in diversi studi, ampiamente confermati in letteratura, è stata osservata una forte correlazione che l'indice di proliferazione ha mostrato soprattutto rispetto al parametro N stage: l'evidenza che l'espressione del Ki67 aumenta in maniera significativa al crescere dell'N, è di grande interesse clinico tanto da giustificarne un suo futuro potenziale utilizzo come fattore prognostico nel SCC della laringe²³⁻²⁵.

Uno dei fattori prognostici tuttora in fase di studio è la presenza di *cellule immunocompetenti* in sede tumorale. Il rationale di queste ricerche va individuato nella evidenza, oramai assodata, che l'organismo reagisce contro l'insorgenza e la progressione delle neoplasie attraverso meccanismi in cui sono coinvolte cellule immunocompetenti effettrici (APC, linfociti citotossici, cellule NK, ADCC) e attraverso meccanismi effettori tumorali (anticorpi citotossici). Inoltre, è altrettanto dimostrato che le potenzialità citotossiche degli elementi immunocompetenti vengono, man mano che il tumore cresce, inibite da meccanismi soppressori (citochine ad azione soppressiva, macrofagi, anticorpi bloccanti, immunocomplessi)²⁶⁻²⁸.

Inoltre sono stati eseguiti numerosi studi condotti su casistiche adeguate che dimostrano che la presenza di un cospicuo infiltrato T linfocitario tra le maglie del tumore (TIL) si accompagna a migliore prognosi, mentre la presenza di un infiltrato plasmocitario si correla con una prognosi peggiore. Questo dato è spiegabile con il fatto che le plasmacellule sintetizzerebbero anticorpi bloccanti l'azione citotossica dei T linfociti^{17,29}.

In conclusione, i fattori prognostici istologici relativi al tumore possono esser distinti in

- *fattori certi*: il T-stage e l'N-stage ed i margini di exeresi
- *fattori probabili*: il grading, la profondità dell'infiltrazione, l'invasione angiolinfatica e perineurale, l'indice di proliferazione.

I fattori di *possibile significato prognostico* quali la neoangiogenesi tumorale, fattori molecolari di crescita come l'EGFR, alterazioni geniche come per esempio la mutazione del gene oncosoppressore p53 o di geni che regolano l'apoptosi, in particolare il gene Bcl2, di protooncogeni come la CiclinaD1, non sono ancora ben validati, con risultati spesso deboli e discordanti per poter pensare di adottare nella pratica clinica l'utilizzo di tali markers a scopo sia prognostico che terapeutico.

Quindi ad oggi, gli unici affidabili fattori prognostici del carcinoma squamocellulare della laringe rimangono il "T-stage" e l'"N-stage".

Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71-96.
 2. Licitra L, Bernier J, Grandi C, et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;47:65-80
 3. Salami A. Identificazione dei marcatori tumorali prognostici del tumore della laringe. Torino: Ed. Minerva Medica; 2009.
 4. Hall SF, Groome PA, Rothwell D, Dixon PF. Using the TNM system to predict survival in squamouscell carcinoma of head and neck. *Head Neck*. 2000;22:317-22.
 5. Gregor TR, Oei SS, Hilgers FJ, et al. Management of cervical metastasis in supra-glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105:845-850.
 6. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001;63:202-207.
 7. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ; Shaha AR, Genden EM, Johnson JT, de Carvalho MB, Myers EN. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extra capsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol*. 2002;38:747-51.
 8. Wittekind C, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. TNM Supplement: a commentary on uniform use. 2nd ed. New York: Wiley e Sons; 2001.
 9. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, Syouno N, Hinohara T, Hirabayashi K. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1991; 101: 502-506.
 10. Suoglu Y, Erdamar B, Katircioglu OS, Karatay MC, Sunay T. Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:447-454.
 11. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL Jr, Thearle PB. Cervical lymph node metastase. Incidence and implication of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:534-37.
 12. Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ, Soo KC, Shaw HJ. Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *AM J Surg*. 1985;150:495-99.
 13. Looser KG, Shaha JP, Strong EW. The significance of "positive" margins in surgical resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg*. 1978;1:107-111.
 14. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, van Es RJ, Koole R. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol*. 2002;38:500-503.
 15. Futrell JW, Bennett SH, Hoyer RC, Roth JA, Ketcham AS. Predicting survival in cancer of the larynx or hypopharynx. *Am J Surg*. 1971;122:451-57.
 16. Batsakis JG. Surgical margins in squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1988;97:213-14.
 17. De Stefani A, Magnano M, Bussi M, Cravero L, Lerda W, Usai A, et al. Identification of clinical, biological and prognostic factors in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1997;17:219-24.
 18. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas as high prognostic value. *Virchows Arch*. 1995;427:277-81.
-

19. Bryne M, Boysen M, Alfson CG, Abeker VM, Sudbo J, Nesland JM, et al. The invasive front of carcinomas. The most important area for tumor prognosis? *Anticancer Res.* 1998;18(6B):4757-64. Review.
 20. Yilmaz T, Hosal AS, Gedicoglu G, Onerci M, Gursel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol.* 1998;19:83-88.
 21. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:637-40.
 22. Vural E, Hutcheson J, Korourian S, et al. Correlation on neural cell adhesion molecules with perineural spread of squamous cell carcinoma of head and neck. *Otolaryngol Head and Neck. Surgery.* 2000;122:717-20.
 23. Liu M, Lawson G, Delos M, Jamart J, Chatelain B, Remacle M, Marbaix E. Prognostic value of cell proliferation markers, tumor suppressor protein and cell adhesion molecule in primary squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003 Jan. Epub 2002 Jul 24;260(1):28-34.
 24. Fumic-Dunkic L, Katic V, Janjanin S, Klapan I, Simuncic A, Vcev A. Retrospective analysis of Ki67 antigen expression in paraffin tissue blocks of laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2003 Mar-Apr;24(2):106-10.
 25. Teppo H, Soini Y, Melkko J, Koivunen P, Alho OP. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: the role of apoptosis, p53, proliferation (Ki67) and angiogenesis. *APMIS.* 2003 Apr;111(4):451-7.
 26. Fattori B, Ghklardi PL, Marchetti G. Valutazione immunoistochimica dell'infiltrato stromale nel carcinoma della laringe. *Atti LXXVII Congresso Nazionale SIO, Stresa 1990.* p 317-20.
 27. Ferrero V. Infiltrato peri ed intratumorale nel carcinoma laringeo: studio immunoistochimico. *Atti LXXVII Congresso Nazionale SIO, Stresa 1990.* p 314-17.
 28. GUO M, Rabin BS, Johnson JT, Paradis IL. Lymphocyte phenotypes at tumor margins in patients with head and neck cancer. *Head Neck Surg.* 1987;9:267-71.
 29. Magnano M, Bussi M, De Stefani A, Milani F, Lerda W, Ferrero V, et al. Prognostic factors for head and neck tumor recurrence. *Acta Otolaryngol.* 1995;115:833-8.
-
-

LA VALUTAZIONE FUNZIONALE POST-CHIRURGICA

M. L. FIORELLA, V. DI NICOLA, T. MAINO, F. BARBARA

Gli interventi di laringectomia funzionale ricostruttiva hanno l'obiettivo di ottenere la radicalità oncologica modulando la resezione chirurgica al fine di risparmiare le strutture laringee indenni che provvederanno al ripristino funzionale della neo laringe. Sebbene differenti siano le tecniche chirurgiche impiegate, esse presentano tra loro dei punti in comune per quanto riguarda gli esiti funzionali: diminuzione dell'efficienza della neo-laringe, posizione più alta della neoglottide con riduzione della distanza tra cavo orale e neo-laringe e ridotta spinta propulsiva della base lingua.

La chiusura della neoglottide, instabile e meno efficiente, comporta una notevole perdita di aria durante la fonazione richiedendo quindi un aumento della pressione espiratoria e della forza di chiusura stessa, al fine di ottenerne una maggiore rigidità e migliorare la vibrazione mucosa¹.

La ripresa funzionale dopo laringectomia ricostruttiva è pertanto sempre caratterizzata dalla necessità di una riabilitazione logopedica post-chirurgica finalizzata non solo alla ripresa della funzione fonatoria ma anche di quella deglutitoria, con tempi differenti a seconda del tipo di resezione chirurgica effettuata e delle caratteristiche del paziente.

In particolare, i disturbi della deglutizione sono le complicanze a lungo termine più comuni riportate in Letteratura, infatti, nonostante l'acquisizione di posture di compenso con la riabilitazione logopedica, sporadici episodi di aspirazione possono comunque verificarsi nel corso del tempo².

Uno dei problemi più significativi dopo chirurgia ricostruttiva è quello di stabilire il rischio che questi episodi di aspirazione possano determinare complicanze polmonari, che possono variare dalla polmonite severa all'infiammazione focale asintomatica.

La valutazione della disfagia dei pazienti sottoposti a laringectomia ricostruttiva è descritta in Letteratura con molteplici metodiche che rendono di non univoca interpretazione i risultati ed il tipo di riabilitazione eseguita. Secondo alcuni Autori un parametro di valutazione del risultato funzionale deglutitorio nelle laringectomie ricostruttive può essere considerato il calcolo dei giorni di degenza in ospedale, sebbene in Letteratura la durata media del soggiorno ospedaliero sia piuttosto variabile da un minimo di 5 giorni¹ ad un massimo di 104 giorni³.

Altri dati presi in considerazione sono il tempo di rimozione del sondino naso-gastrico che mostra una variabilità simile, da 10 a 88 giorni⁴ ed il

tempo medio di decannulamento che si differenzia tra 8 giorni e 105 giorni¹ mostrando anch'esso un'ampia variabilità nei vari lavori⁴.

L'estrema discrepanza di questi dati può essere determinata da molteplici fattori, compreso il diverso sistema organizzativo sanitario che porta alcuni ad effettuare la riabilitazione fono-deglutitoria in regime di degenza ospedaliera o l'applicazione di protocolli di riabilitazione scaturiti solo dall'esperienza del singolo centro.

Riteniamo quindi necessaria una valutazione della disfagia postchirurgica che sia oggettiva ed univoca, se si tiene anche conto che durante i follow up oncologici alcuni pazienti riferiscono normali abilità deglutitorie non confermate dall'esame strumentale e viceversa: in entrambi i casi comunque ciò che si riscontra è una discrepanza tra il dato soggettivo e quello oggettivo.

Negli ultimi decenni, l'interesse per la qualità della vita (QOL) del paziente e l'impatto della disabilità sulla sua vita quotidiana è progressivamente aumentato. Nonostante ciò, la Letteratura attuale dimostra che solo pochi studi hanno incluso nella diagnostica una valutazione della QOL correlata alla deglutizione¹ in questi pazienti.

L'impiego di questionari di autovalutazione associati alle metodiche strumentali permette invece di ottenere risultati certi sulla ripresa funzionale della neolaringe e sull'impatto della nuova condizione fono-deglutitoria sul paziente dal punto di vista sociale.

Nell'ambito dell'autovalutazione della disfagia la Letteratura riporta numerosi questionari, ma tra quelli validati i più frequentemente somministrati sono: il M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI), lo Swallowing-quality of life (SWAL-QOL) ed il Performance Status Scale for Head and Neck cancer (PSSHN).

La valutazione obiettiva del paziente disfagico viene di solito condotta con due metodiche strumentali universalmente riconosciute. La fiber optic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) consente la valutazione morfologica e funzionale dell'ipofaringe e dello sfintere laringeo, testandone anche la sensibilità. Evidenzia inoltre la presenza e la quantità di ristagno e l'eventuale penetrazione e/o aspirazione laringea attraverso l'uso di boli di diversa consistenza. Può essere impiegata anche al fine di verificare il successo delle manovre di protezione e di compenso messe in atto dal paziente. Permette pertanto lo studio della fase faringea della deglutizione fornendo però un'evidenza solo indiretta dell'aspirazione durante il tempo del whiteout. La FEES, descritta la prima volta nel 1988 da Langmore⁵, è ad oggi ampiamente impiegata nella diagnostica della disfagia non solo postchirurgica, poiché risulta essere un esame strumentale economico e poco invasivo, eseguibile anche al letto del paziente. L'ausilio delle nuove tecnologie ha inoltre notevolmente implementato la capacità diagnostica della FEES come descritto da Aghdam⁶. L'Autore nel suo studio ha dimostrato che l'applicazione dell'HSDI (High speed digital imaging) nella registrazione dell'immagine rende più facile la percezione del movimento delle

strutture laringofaringee durante l'atto deglutitorio rispetto ai normali video SFR, grazie alla capacità dell'HSDI di rappresentare in modo continuo i movimenti laringofaringei captando 2000 frames per secondo. I punteggi significativamente più alti, che riflettono una migliore visibilità, sono stati osservati per i video HFR rispetto ai video SFR per le seguenti strutture: la parete posteriore e laterale del faringe ($p = 0,001$), la base della lingua ($p = 0,005$) e la chiusura epiglottica ($p = 0,005$). Anche l'impiego della Narrow banding imaging (NBI) associata alla FEES⁷, ha dimostrato di aumentarne notevolmente l'affidabilità inter-e intra-rater ($p < 0,01$). Una migliore visualizzazione del bolo è il principale vantaggio della NBI che permette contrasti ottici più nitidi e una migliore rilevazione anche di piccole quantità di bolo. Di conseguenza, la NBI aumenta il tasso di rilevazione della penetrazione e dell'aspirazione. In media, l'identificazione della penetrazione del laringe è risultata essere aumentata dal 40 al 73% e dall'aspirazione dal 13 al 24% (ogni $p < 0,01$) dei pazienti. Il problema attualmente irrisolto è la univoca interpretazione dei risultati della FEES, non essendoci un'unica scala di valutazione. In Letteratura è descritta la Secretion severity rating scale di Murray, una delle poche validate, basata su 4 gradi di ristagno delle secrezioni in laringe ma che risulta di difficile applicazione nel paziente sottoposto a laringectomia ricostruttiva per la notevole modificazione anatomica e fisiologica della laringe⁸. La revisione della Letteratura inglese condotta da Neubauer⁹ ha identificato solo 7 reports specifici sull'argomento di cui 6 non risultano aver impiegato adeguati metodi di rilevazione qualitativi e psicometrici necessari per una scala di rating sull'entità del residuo faringeo. Dai dati emerge che solo la "Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale" attualmente soddisfa tutti i criteri necessari per una determinazione affidabile, valida e generalizzabile dell'entità del ristagno nelle valleculae e nei seni piriformi¹⁰. L'esame videofluoroscopico (VFS) proposto da Logemann¹¹ è un esame radiologico dinamico che permette di analizzare l'atto deglutitorio in toto e definisce il tempo di elevazione laringea, il ristagno, il tempo di latenza nei seni piriformi, la presenza ed il tipo di aspirazione e la quantità di bolo aspirato, grazie ad una prospettiva antero-posteriore e latero-laterale. La VFS è ampiamente impiegata per valutare oggettivamente la quantità, la gravità e l'eziologia dell'aspirazione e determinare la capacità del paziente di proteggere la via aerea utilizzando strategie compensative opportunamente selezionate. Come dimostrato da Lewin nello studio condotto su 22 pazienti sottoposti a laringectomia subtotale, nei quali è stata valutata la funzione deglutitoria e la presenza di aspirazione mediante VFS dopo uno mese e dopo due mesi dall'intervento chirurgico. Il risultato ottenuto è stato di aver potuto modulare la riabilitazione deglutitoria in base ai risultati dell'esame videofluoroscopico¹². Entrambe le metodiche strumentali mostrano vantaggi e svantaggi. La VFS richiede una postazione radiologica con fluoroscopio, il monitoraggio ed personale dedicato, pertanto risulta essere molto costoso. I rischi

associati all'esposizione alle radiazioni, inoltre, impongono limitazioni temporali alla VFS con un tempo massimo di 5 minuti. La FEES ha comunque una certa limitazione, poiché le fasi orale ed esofagea della deglutizione non vengono ben valutate, mentre la VFS riesce a fornire informazioni anche sulla capacità di apertura dello sfintere esofageo superiore e sul transito esofageo, ma la tecnica endoscopica risulta facilmente ripetibile e senza rischi per il paziente.

Sebbene la FEES sia sempre stata comparata e contrastata dalla VFS, che da alcuni Autori è tutt'ora considerata l'esame strumentale gold standard per la valutazione della disfagia, essa risulta migliore in termini di sensibilità, specificità e valori predittivi se consideriamo la sua capacità di identificare l'aspirazione come principale evento sensoriale-motorio legato alla disfagia e la principale causa di complicanze delle vie aeree¹³. Molti altri studi che hanno confrontato VFS e FEES hanno invece mostrato che entrambe le procedure sono comparabili e hanno valori equivalenti di sensibilità, specificità e capacità predittive^{13,14}. La FEES detiene comunque una notevole versatilità nella gestione della disfagia per patologie anche differenti da quelle oncologiche la possibilità di poter essere eseguita al letto del paziente, in qualsiasi condizione clinica e ripetuta nel tempo in base alle mutevoli esigenze cliniche, la rende un metodo ottimale nel follow-up di qualsiasi paziente disfagico. Un approccio corretto consiste quindi nel considerare questi due esami complementari. La disponibilità di entrambi permette al foniatra di scegliere la metodica più appropriata per ogni singolo paziente, in base alle informazioni che si desidera ottenere. Nei casi in cui l'aspirazione sia confermata all'esame strumentale, l'imagining diventa necessario per evidenziare radiologicamente i segni dell'aspirazione. L'HRCT risulta avere un ruolo consolidato nell'indagine delle malattie polmonari diffuse parenchimali, mostrando una sua sensibilità superiore rispetto ai raggi X del torace convenzionale in una vasta gamma di malattie polmonari².

Se ai fini della riabilitazione postchirurgica si considerasse però unicamente quanto emerge dalle indagini strumentali si correrebbe il rischio di sottovalutare la difficoltà deglutitoria del paziente che, anche se oggettivamente lieve, può essere vissuta dallo stesso come un grosso problema. Risulterebbe ugualmente incompleto, considerare solo il dato soggettivo poiché non renderebbe ragione della funzionalità deglutitoria reale. Pertanto si può concludere che una completa valutazione funzionale della disfagia nel paziente sottoposto a laringectomia ricostruttiva si deve avvalere sia di metodiche soggettive come i questionari di autovalutazione che di metodiche oggettive strumentali.

La disfunzione vocale è stata riconosciuta come una delle maggiori complicanze nei pazienti sottoposti a laringectomia ricostruttiva. L'analisi acustica della voce di questi pazienti, ampiamente riportata in Letteratura, ha rivelato le seguenti caratteristiche sonore: alta frequenza di rumore, mancanza di componente periodica del segnale, alta percentuale di segmenti

senza segnale acustico, segmenti vocali con notevole flusso turbolento, variazione di ampiezza e coefficienti di frequenza raddoppiati rispetto ai valori normali ed F_0 media, se presente, estremamente variabile e instabile. I buoni risultati fonatori di questo trattamento sono quindi principalmente dovuti alla possibilità di conservare un eloquio ancora comprensibile che rende accettabile al paziente la scarsa qualità del segnale vocale, permettendone una normale comunicazione e vita sociale”.

La valutazione percettiva del prodotto vocale viene solitamente eseguita mediante la scala “GIRBAS”. I valori riportati nella Letteratura internazionale confermano che la voce dopo laringectomia ricostruttiva è caratterizzata da alterazioni da moderate a severe del parametro R (raucedine), da lievi a moderate alterazioni di B (voce soffiata), alterazioni lievi o praticamente assenti di A (astenia) ed alterazioni lievi o moderate del parametro S (voce pressata). La problematica di tale valutazione percettiva è però legata non solo all’incompletezza dei parametri di valutazione per caratteristiche percettive proprie della “voce di sostituzione”, ma anche alla normativa di riferimento che si basa su una voce “normale”. Solo pochi studi hanno utilizzato una scala di valutazione percettiva più specifica, come la scala INFVo, per valutare le caratteristiche vocali dei pazienti trattati con la laringectomia parziale supracricoide. Tale scala esamina le seguenti caratteristiche: impressione complessiva (I), rumore aggiunto non intenzionale (N), fluidità (F) e qualità delle voci (Vo) e secondo gli Autori possiede valori validi di affidabilità intra-e inter-rater¹⁵.

Tra le metodiche semioggettive è da menzionare il Tempo massimo di fonazione (MPT) che sembra essere il parametro aerodinamico più utilizzato.

Le comuni metodiche strumentali attualmente usate per indagare le caratteristiche acustiche della voce forniscono, soprattutto, informazioni descrittive, come nel caso dello spettrografia e della classificazione di Yanagihara che, sebbene utili per la “comune” disfonia, non forniscono parametri obiettivi, quantitativi e qualitativi per valutare il segnale acustico soprattutto nei pazienti sottoposti a laringectomia ricostruttiva.

Il Multi Dimensional Voice Programme (MDVP) analizza 33 parametri vocali quantitativi che permettono di valutare la frequenza fondamentale, l’ampiezza e l’equilibrio energetico spettrale, la presenza di qualsiasi gap sonoro e la diftongia. I parametri MDVP nello studio da noi¹⁶ condotto su pazienti sottoposti a laringectomia subtotale si sono mostrati efficaci per le loro informazioni accurate, dirette e quantitative su alcuni aspetti acustici dell’abilità funzionale e della qualità della produzione vocale, superando il limite della soggettività delle scale percettive quali la GIRBAS o delle valutazioni spettrografiche.

Nell’ambito delle indagini strumentali nella valutazione foniatrica del paziente sottoposto a laringectomia ricostruttiva, è da citare anche l’impiego della stroboscopia come descritto da Makeieff¹⁷. L’Autore ha indicato una correlazione tra i risultati ottenuti e quelli delle comuni valuta-

zioni acustiche e percettive della voce, mostrando come la stroboscopia abbia permesso di evidenziare l'eventuale presenza di una zona vibratoria mucosa nella neolaringe e la sua posizione. Altre caratteristiche valutate comprendevano la regolarità delle vibrazioni, l'estensione dell'occlusione glottica, la lunghezza e la forma del residuo epiglottico e il movimento delle cartilagini aritenoidee.

Come già detto in precedenza, negli ultimi decenni la valutazione di un paziente si è spostata da uno studio tradizionale, relativo solo al benessere fisico, ad un approccio più olistico che include anche la sua qualità di vita (QOL). Questa nuova attenzione anche il paziente disfonico, porta a considerare nella valutazione dei risultati funzionali anche la capacità di comunicazione del paziente che, se alterata può comportare notevoli perdite sociali e psicologiche. Accanto alla valutazione percettiva del foniatra e della logopedista è necessario quindi rilevare anche il dato percettivo del paziente.

Attualmente sono disponibili diversi strumenti per la valutazione della QOL correlata alla voce: the Voice Related Quality of Life (V-RQOL), the Voice Handicap Index (VHI), the Voice Activity and Participation Profile, the Voice Symptom Scale, the Head and Neck Survey, and the Performance Status Scale for Head and Neck¹⁸.

I dati di autovalutazione hanno rivelato un impatto moderato sulla QOL vocale dopo laringectomia ricostruttiva sia mediante V-RQOL che VHI, sebbene alcuni Autori abbiano riportato gradi più elevati di handicap vocale¹. Tale dato può essere spiegato dall'ampia valutazione del V-RQOL che analizza molti fattori, tra i quali anche i tratti psicosociali del paziente e gli ambiti culturali e etnici nei quali egli vive. Inoltre, poiché la voce è principalmente utilizzata per la quotidiana comunicazione verbale, come già affermato in precedenza, è possibile che i pazienti non percepiscano la QOL vocale come altamente compromessa, anche se il prodotto vocale è acusticamente piuttosto scadente.

Dall'analisi della Letteratura emerge che vi sono pochi dati inerenti la relazione tra le impressioni soggettive del paziente trattato e le correnti tecniche di misurazione vocale. Le ricerche hanno analizzato la correlazione tra le misure percettive, come la scala GRBAS e V-QOL trovando solo correlazioni moderate. Tale dato suggerisce che la valutazione percettiva ed i QOL questionari valutano aspetti differenti del prodotto vocale.

Il Self-Evaluation of Communication Experiences after Laryngeal Cancer (SECEL) è un breve ma completo strumento di autovalutazione che misura l'adeguamento percepito alle esperienze di comunicazione ed è destinato ad aiutare a determinare le esigenze di counseling nei pazienti sottoposti a laringectomia parziale.

Tale questionario, attualmente validato nella sua versione italiana¹⁸, valuta l'impatto della voce di sostituzione sulla comunicazione, e si pone come obiettivo di ricevere dal paziente risposte basate su valutazioni complete dei parametri: aerodinamici, percettivi e di articolazione.

Anche il Voice handicap index (VHI) è stato ampiamente somministrato a pazienti con voce di sostituzione dopo la laringectomia sovracricoidea, mostrando una correlazione positiva tra il parametro generale della scala GRBAS e il punteggio totale VHI. Questo dato suggerisce che anche se le valutazioni percettive e di autovalutazione forniscono informazioni indipendenti, esiste comunque una relazione tra essi¹⁸.

In conclusione i risultati funzionali deglutitori e fonatori dei pazienti sottoposti a laringectomia ricostruttiva sono soddisfacenti, ma la variabilità nei diversi centri risulta essere ancora troppo grande, pertanto è necessario che vengano stilate delle raccomandazioni cliniche sulla gestione post-chirurgica precoce di questi pazienti. Al fine di poter confrontare i dati ottenuti è evidente la necessità che anche il protocollo di valutazione della voce e della deglutizione sia univocamente impiegato. Soprattutto se si considera che il trattamento del paziente suscettibile di laringectomia funzionale ricostruttiva prevede un approccio multidisciplinare dove il chirurgo deve essere affiancato dalle figure del: foniatra, logopedista, fisioterapista, oncologo e radioterapista e pertanto l'impiego di un unico schema diagnostico permette a tutti di confrontare i risultati.

Infine solo l'impiego di univoci protocolli di valutazione postchirurgica permetteranno reali confronti tra gli attuali diversi approcci di trattamento chirurgici e chemio-radioterapici, sul piano dei risultati funzionali ottenuti.

Bibliografia

1. Goncalves AJ, Bertelli AA, Malavasi TR, Kikuchi W, Rodrigues AN, Menezes MB. Results after supracricoid horizontal partial laryngectomy. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37:84-88.
 2. Simonelli M, Ruoppolo G, de Vincentiis M, et al. Swallowing ability and chronic aspiration after supracricoid partial laryngectomy. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2010;142:873-878.
 3. Nakayama M, Okamoto M, Miyamoto S, Takeda M, Yokobori S, Masaki T, Seino Y. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopy or cricohyoido-pexy: experience on 32 patients. *Auris Nasus Larynx*. 2008;35:77-81.
 4. Schindler A, Pizzorni N, Mozzanica F, et al. Functional outcomes after supracricoid laryngectomy: what do we not know and what do we need to know?
 5. Langmore S, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure dysphagia. 1988;2:216-219.
 6. Aghdam MA, Ogawa M, Iwahashi T, et al. A comparison of visual recognition of the laryngopharyngeal structures between high and standard frame rate videos of the fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing. *Dysphagia*. 2017 Apr 29.
 7. Nienstedt JC, Müller F, Nießen A, et al. Narrow band imaging enhances the detection rate of penetration and aspiration in FEES. *Dysphagia*. 2017 Jun;32(3):443-448. doi: 10.1007/s00455-017-9784-4. Epub 2017 Mar 9.
 8. Pluschinski P, Zaretsky E, Stoïver T, et al. Validation of the secretion severity rating scale. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3215-3218.
 9. Neubauer P, Hersey D, Leder S. Pharyngeal residue severity rating scales based on fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing: a systematic review. *Dysphagia*. 2016 Jun;31(3):352-9.
 10. Neubauer P, Rademaker A, Leder S. The yale pharyngeal residue severity rating scale: an anatomically defined and image-based tool. *Dysphagia*. 2015 Oct;30(5):521-8.
 11. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Texas: Ed. Pro.ed Austin; 1983.
 12. Lewin J, Hutcheson K, Barringer D. Functional analysis of swallowing outcomes after supracricoid partial laryngectomy. *Head Neck*. 2008 May;30(5):559-566.
 13. Farneti D. The instrumental gold standard: Fees. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*. 2014;3(10).
 14. Gomes GF, Rao N, Brady S, Chaudhuri G, Donzelli JJ, Wesling MW Gold-Standard? Analysis of the Videofluoroscopic and Fiberoptic Endoscopic Swallow Examinations. *J Applied Res*. 2003;3:89-96.
 15. Schindler A, Ginocchio D, Atac M, Maruzzi P, Madaschi S, Ottaviani F, Mozzanica F. Reliability of the Italian INFVo scale and correlations with objective measures and VHI scores. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013;33:121-127.
 16. V Di Nicola, ML Fiorella, DA Spinelli, et al. Acoustic analysis of voice in patients treated by reconstructive subtotal laryngectomy. Evaluation and critical review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006 Apr;26(2):59-68.
 17. Makeieff M, Giovanni A, Guerrier B. Laryngostroboscopic evaluation after supracricoid partial laryngectomy. *J Voice*. 2007 Jul;21(4):508-15.
 18. Schindler A, Mozzanica F, Brignoli F, et al. Reliability and validity of the Italian self-evaluation of communication experiences after laryngeal cancer questionnaire. *Head Neck*. 35:1606-1615.
-

LE COMPLICANZE CHIRURGICHE POST-OPERATORIE CHE CONDIZIONANO IL RECUPERO FUNZIONALE

A. BERTOLIN, M. LIONELLO, M. LUCIONI, G. RIZZOTTO

PRESUPPOSTI ANATOMO-FISIOLOGICI

Il buon successo funzionale di una chirurgia open parziale conservativa (OPHL: Open Partial Horizontal Laryngectomies) si valuta su 3 obiettivi:

- la decannulazione ed una sufficiente respirazione per via naturale,
- il recupero di una corretta funzionalità deglutitoria,
- una discreta compliance fonatoria.

Il corretto funzionamento della neoglottide in esiti di OPHL deriva dalla conservazione anatomo-funzionale dell'unità crico-aritenoidea (CAU), su cui si fonda il principio di fattibilità della chirurgia conservativa della laringe.

I presupposti anatomo-fisiologici per un soddisfacente recupero della funzionalità respiratoria sono il corretto allineamento della plessia, per consentire una buona pervietà della neoglottide, e la conservazione della motilità dell'aritenoidi/i per consentire un'efficace apertura delle neoglottide.

I presupposti alla base di un soddisfacente recupero della funzionalità deglutitoria sono la possibilità di innalzamento della laringe residua e di abbassamento della base lingua che, assieme ad una conservata motilità aritenoidea, consentono una buona competenza della neoglottide.

I presupposti per un buon recupero della funzionalità fonatoria sono l'efficace chiusura della neoglottide ed i meccanismi di vibrazione mucosa tra aritenoidi residua ed epiglottide-base linguale non standardizzabili e prevedibili.

TECNICA CHIRURGICA ED ACCORGIMENTI TECNICI

Alla base di un soddisfacente recupero funzionale post-operatorio vanno considerati alcuni principi di tecnica chirurgica.

1. Muscoli sottoioidei. Nella nostra esperienza la conservazione o asportazione dei muscoli sottoioidei non influisce sul corretto recu-
-

pero della funzionalità deglutitoria; va comunque preservato il principio oncologico secondo cui se vi è un'estensione della neoplasia extralaringea diventa mandatoria l'exeresi dei muscoli sottoioidei (fig. 1 a-b-c).

2. Preservazione del nervo laringeo superiore. Di fondamentale rilevanza per un'efficace recupero deglutitorio è, previa legatura del peduncolo vascolare, la conservazione del ramo interno del nervo laringeo superiore responsabile della sensibilità dell'epiglottide sovraioidea e del seno piriforme omolaterale (fig. 2 a-b-c-d).
3. Preservazione della mucosa dei seni piriformi. Tale procedura viene effettuata sia in caso di preservazione delle aritenoidi, procedendo ad un delicato scollamento della mucosa dei seni piriformi dalla corticale interna della cartilagine tiroidea, sia nell'eventuale asportazione dell'aritenoido o unità cricoaritenoidica ("Manovra del dito") (fig. 3 a-b).
4. Sezione del corno inferiore della cartilagine tiroidea. La motilità delle aritenoidi risulta determinante per una corretta chiusura delle neoglottide e per consentire una buona compliance fonatoria. La sezione del corno inferiore della cartilagine tiroidea consente la protezione del nervo ricorrente che passa subito al di sotto del corno stesso (fig. 4 a-b).
5. Ricostruzione del seno piriforme. Dal lato dove è stata asportata l'aritenoido/unità crico-aritenoidica, la mucosa del seno piriforme conservata viene ribaltata anteriormente e suturata alla mucosa di rivestimento della cricoide o trachea. In questo modo viene ripristinato un neo-seno piriforme la cui pervietà consente il transito alimentare (fig. 5 a-b-c).
6. Ricostruzione della via aerea: il corretto allineamento della plessia è fondamentale per un corretto ripristino della respirazione e della deglutizione. Un punto centrale portante deve agganciare 2 cm della base linguale in modo da trazionare la stessa verso il basso e permetterle di giungere a protezione della neoglottide durante l'atto deglutitorio (fig. 6 a-b-c).

GESTIONE DEL POST-OPERATORIO

La corretta gestione del paziente nel post-operatorio ricopre un ruolo fondamentale per un buon recupero funzionale.

L'abbandono della cannula cuffiata in favore di una cannula non cuffiata ha migliorato nettamente le performance funzionali in termini di velocità del recupero funzionale, di efficacia funzionale e di abbattimento del tasso di complicanze nel post-operatorio (fig. 7).

Il mantenimento di un tracheostoma temporaneo con cannula non cuffiata consente il flusso di secrezioni all'interno dell'asse laringo-tracheale pre-

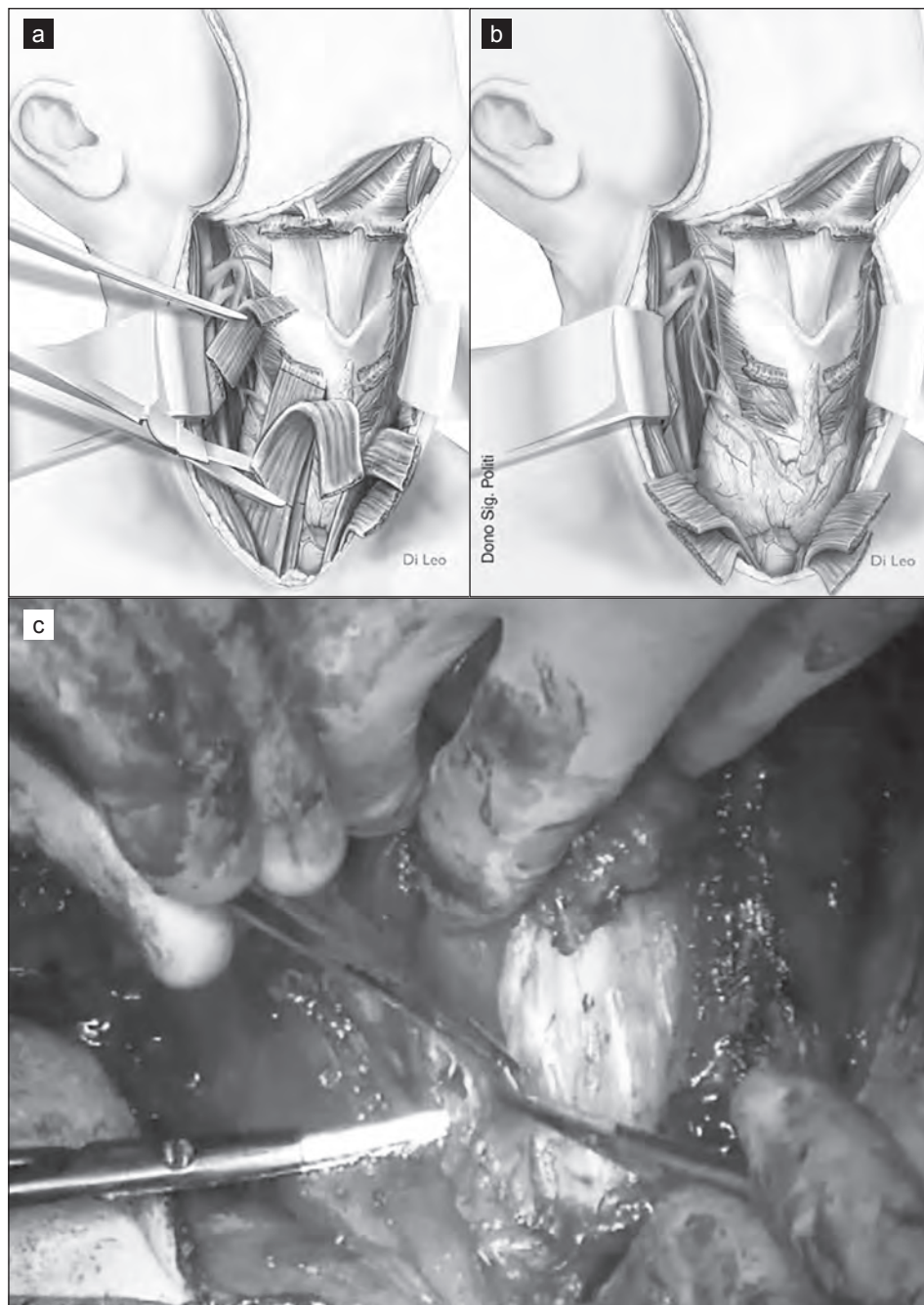


Fig. 1: a. Illustrazione: sezione dei muscoli sottoioidei.
b. Illustrazione: esposizione dell'asse laringo-tracheale.
c. Foto: sezione del muscolo sterno-tiroideo.

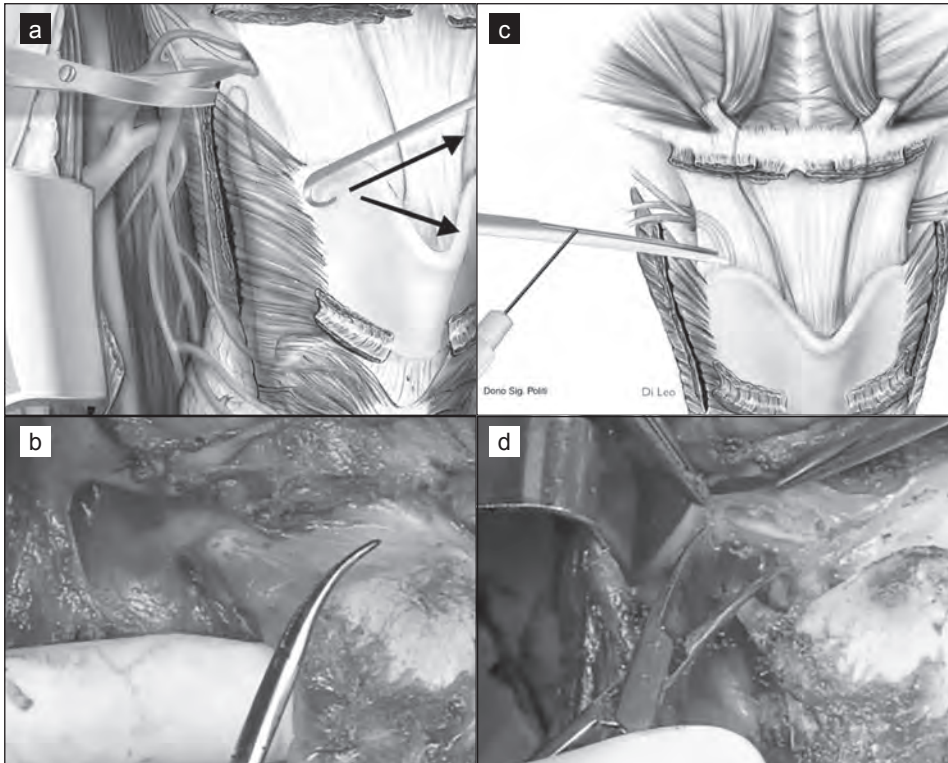


Fig. 2: a. Illustrazione: rotazione della laringe, sezione dei costrittori inferiori del faringe e del legamento tiro-ioideo.
 b. Foto: rotazione della laringe; il peduncolo laringeo superiore scivola dietro il corno superiore della cartilagine tiroide.
 c. Illustrazione: cauterizzazione o legatura di vena ed arteria laringee superiori.
 d. Foto: isolamento del peduncolo laringeo superiore.

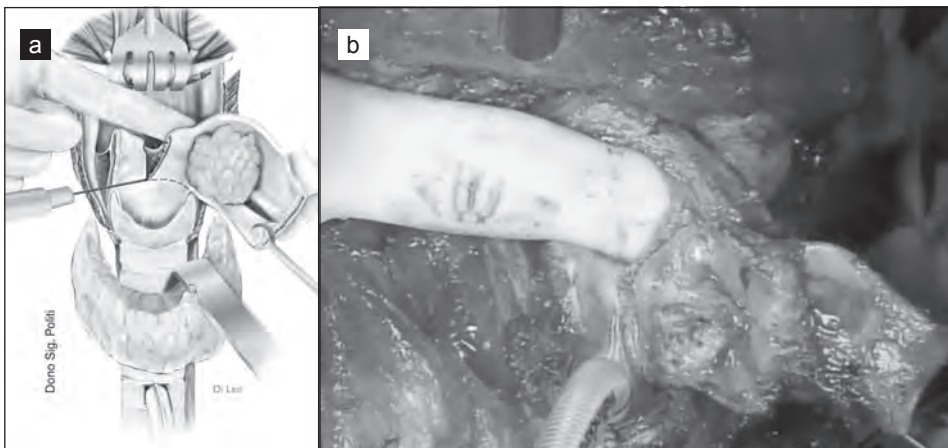


Fig. 3: a-b. Illustrazione e foto: "Manovra del dito" a preservare la mucosa del seno piriforme.

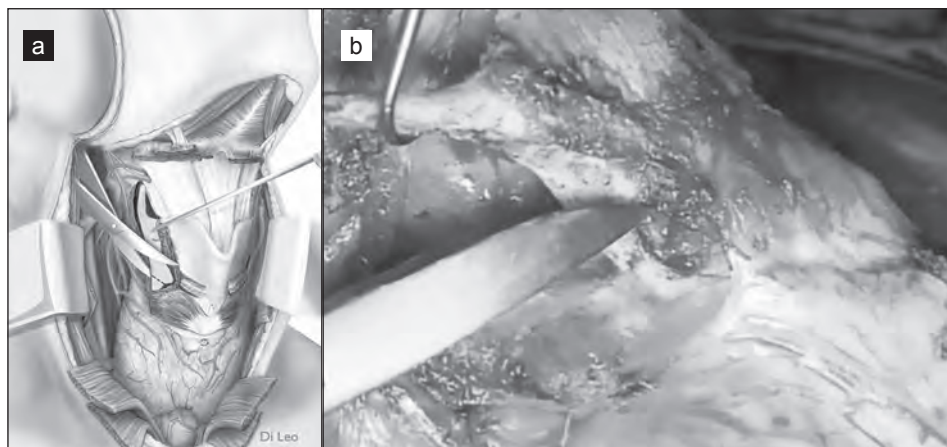


Fig. 4: a-b. Illustrazione e foto: sezione del corno inferiore della cartilagine tiroide a preservare il nervo laringeo inferiore.

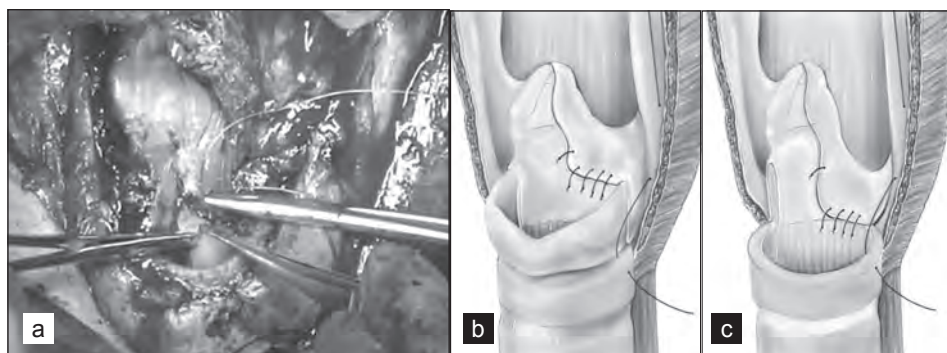


Fig. 5: a. Foto: ricostruzione del seno piriforme.
 b. Illustrazione: ricostruzione dopo laringectomia sovracricoidea (OPHL II).
 c. Illustrazione: ricostruzione dopo laringectomia sovratracheale (OPHL III).

servando il riflesso della tosse; inoltre il flussi d'aria endolaringei consentono il mantenimento della sensibilità proprio-chemocettiva della laringe. Una precoce decannulazione con esercizi di respirazione e fonazione a partire dalla 1° giornata nel post-operatorio ed un precoce inizio della riabilitazione deglutitoria con acqua consentono un più veloce recupero della funzionalità laringea (fig. 8 a-b).

LE COMPLICANZE CHIRURGICHE CHE CONDIZIONANO IL RECUPERO FUNZIONALE

Le situazioni che possono complicare un intervento di OPHL possono essere suddivise in

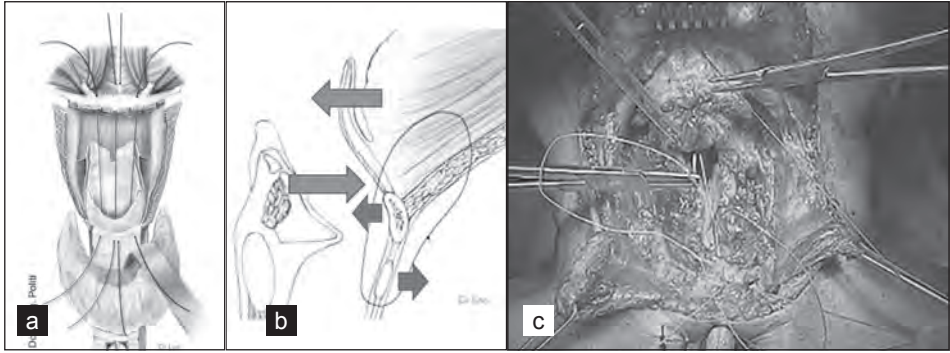


Fig. 6: a. Illustrazione: Pessia con punto doppio centrale.
 b. Illustrazione: Pessia: il punto centrale coinvolge almeno 2 cm di base lingua; anteriormente la cricoide/trachea, nel caso di OPHL II/III rispettivamente, dovrà essere allineata o tendenzialmente anteriorizzata rispetto all'osso ioide, al fine di garantire un corretto posizionamento finale di aritenoidi e base lingua.
 c. Foto: Pessia.

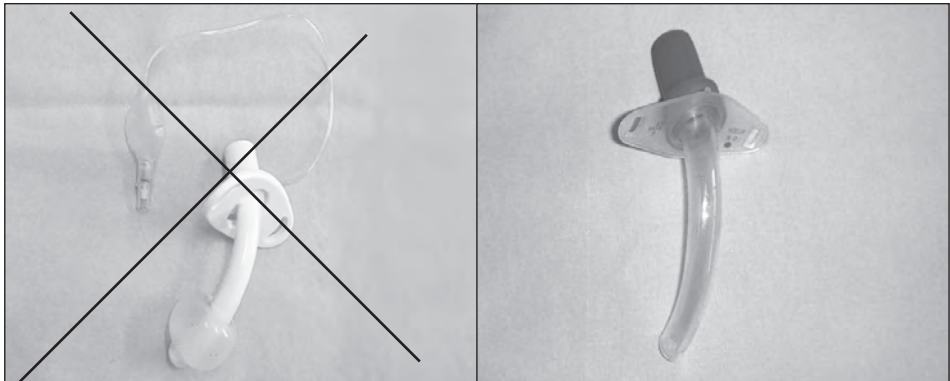


Fig. 7: Utilizzo di cannula non cuffiata.

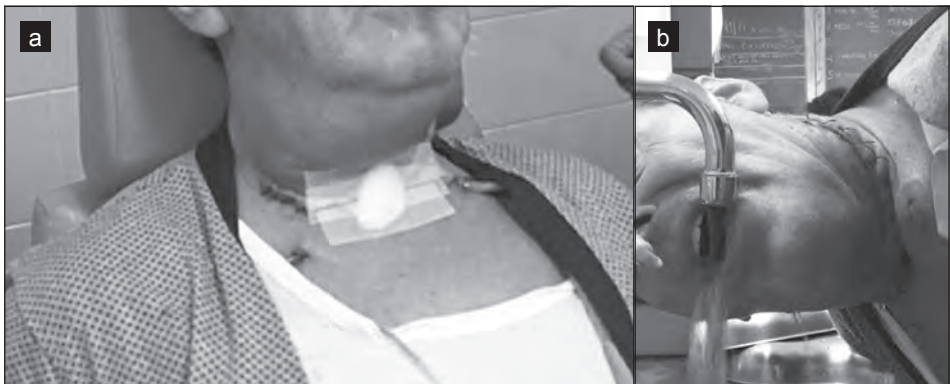


Fig. 8: a. Tampono sul tracheostoma.
 b. Deglutizione "sotto la fontana".

- complicanze intra-operatorie,
- complicanze post-operatorie precoci,
- complicanze post-operatorie tardive.

Le complicanze intra-operatorie che incidono in maniera più rilevante sull'outcome funzionale sono le **lesioni nervose**, che possono occorrere durante uno svuotamento laterocervicale.

Una lesione del **nervo accessorio-spinale**, in particolare se combinata ad una lesione dei rispettivi rami anastomotici del **plesso cervicale**, è alla base della "shoulder syndrome", con conseguente malposizionamento e difetto della motilità della spalla (deficit dei muscoli Sternocleidomastoideo e Trapezio) e dolorabilità (disfunzione dell'articolazione acromion/sterno-clavicolare). La lesione del **nervo ipoglosso**, con la conseguente denervazione della muscolatura dell'emilingua omolaterale, causa un deficit della motilità linguale con gravi ripercussioni sulle funzioni masticatoria, deglutitoria (e fonatoria).

Una lesione del **ramo ricorrente del nervo vago**, che può occorrere durante le fasi di scheletrizzazione della cartilagine tiroide, determina una paralisi della muscolatura intrinseca dell'emilaringe omolaterale. Mentre questa situazione risulta di scarso significato se avviene nel lato patologico (ove si rimuove l'arotenoide o unità cricoaritenoidica), una lesione controlaterale si associa ad una grave ipomobilità dell'aritenoidica residua, con i conseguenti deficit di deglutizione e fonazione.

La lesione del ramo interno del **nervo laringeo superiore**, ramo del nervo vago, può occorrere durante la sezione dei costrittori faringei inferiori o durante la sezione del legamento tiro-ioideo. Analogamente alla precedente condizione, una lesione di tale ramo nervoso, determina una desensibilizzazione dell'emilaringe sovraglottica e dell'ipofaringe, con possibili ripercussioni sul corretto recupero della funzione deglutitoria.

Una lesione del **tronco comune del nervo vago** si associa, oltre che alle due precedenti complicanze, anche a disordini autonomici.

La lesione del **nervo frenico**, ramo motore inferiore del plesso cervicale determina una denervazione dell'emidiaframma omolaterale.

Fra le complicanze post-operatorie precoci le **emorragie**, oltre che rappresentare condizioni potenzialmente fatali per il paziente laddove il sanguinamento provenga da rami arteriosi (spesso l'arteria tiroidea superiore o sue diramazioni), possono compromettere il risultato funzionale. La formazione di un ematoma può determinare la necessità di un drenaggio chirurgico, con conseguente ritardo nei tempi di guarigione e prolungamento della degenza, oltre a favorire il rischio di una sovrainfezione con ascessualizzazione della raccolta.

Una **deiscenza del tracheostoma** può derivare da un cedimento dei punti di abboccamento della cute alla trachea. Questa situazione, oltre che determinare quadri di tracheostoma macerato che guarirà lentamente per seconda intenzione, può causare situazioni di **pneumocollo** o veicolare **infezioni dei tessuti molli** laterocervicali o mediastinici.

Fra le complicanze post-operatorie tardive, la **stenosi della neoglottide** viene definita da una condizione determinante un'ostruzione della via aerea tale da causare una incapacità a decannulare il paziente entro 2 mesi dopo la chirurgia, o dall'insorgenza tardiva di dispnea dopo un periodo di prolungata decannulazione senza evidenza di recidiva di malattia¹. Una stenosi può rappresentare una complicanza di un errore chirurgico in caso di male-allineamento dei monconi tracheale-laringeo o in caso di errato ancoraggio dell'epiglottide in fase di pessia¹.

La **disfagia** post-operatoria ha spesso un'eziologia multifattoriale. Come complicanza chirurgica, tuttavia, può conseguire alle sopracitate lesioni nervose iatrogene, ad errori di ricostruzione del seno piriforme, anchilosi/ipomobilità dell'aritenoido residua, errori di esecuzione della pessia, piuttosto che al cedimento della pessia stessa. La ressi è un'eventualità piuttosto infrequente (< 1% nella nostra esperienza), che tuttavia può conseguire ad un malconfezionamento della pessia. Può manifestarsi anche a distanza di giorni dall'intervento e, per lo più, richiede una revisione chirurgica correttiva.

OUTCOME FUNZIONALI: NOSTRA ESPERIENZA

La respirazione

Nella nostra esperienza la percentuale di stenosi laringea post-operatoria e di ritardo nella decannulazione dopo OPHL è del 15%¹. In passato tale percentuale era del 7%² ed 8%³.

L'incremento delle percentuali di impossibilità alla decannulazione è dovuto all'introduzione dal 2006 dell'intervento di chirurgia sovratracheale con

	No. of Cases*
Type of laryngeal obstruction	
Semicircumferential obstruction	19
Mucocele	1
Synechia between epiglottis and arytenoid	3
Mucosal flap	53
Epiglottic edema	15
Displaced epiglottis	17
Laser treatment for laryngeal obstruction	
Flap exeresis	54
Hemiepiglotectomy	33
Cuneiform exeresis	18
Partial arytenoidectomy	9
*The same patient could have more than one stenotic feature and could undergo more than one laser-assisted surgical procedure	

Tab. 1: Tipologie di stenosi dopo OPHL ed interventi TLM correttivi¹.

tracheoioideo(epiglotta)pessia (OPHL III); tale intervento prevede l'asportazione dell'anello cricoideo con conseguente possibile collabimento della neoglottide e maggiore rischio di stenosi rispetto alla chirurgia sovracricoidea (OPHL II), in cui la presenza della cricoide garantisce la pervietà della via aerea.

In seguito ad OPHL III la percentuale di stenosi laringea post-operatoria è del 34%, mentre dopo OPHL II è dell'11%¹. L'approccio endoscopico mediante chirurgia laser (TLM) permette di risolvere il problema della stenosi della neoglottide con una media di 1 intervento di TLM, nelle stenosi insorte dopo OPHL II e con una media di 2 interventi di TLM, in quelle conseguenti ad OPHL III¹ (tab. 1). Tale procedura consente di raggiungere percentuali di decannulazione complessive del 98,3%².

La stenosi di tipo circonferenziale rappresenta la complicanza post-chirurgica di più difficile trattamento ed associata a minori tassi di successo¹ (tab. 2).

	Decannulation Rate	p*	Time to Tracheostomy Closure, mo, Mean ± SD	p*	No. of Laser Procedure Mean ± SD	p*
Age ≥ 65 years	26/32 (81%)	.51	11.0 ± 9.6	1.00	1.7 ± 1.0	.80
Open surgical approach						
OPHL type 2	49/53 (92%)	.03	15.2 ± 30.5	.02	1.6 ± 1.2	.02
OPHL type 3	38/44 (86%)	.07	13.8 ± 11.1	.02	2.2 ± 1.8	.02
Kind of laryngeal obstruction ¹						
Mucosal flap	60/68 (86%)	1.00	12.1 ± 10.5	1.00	1.8 ± 1.2	.11
Displaced epiglottis	19/21 (90%)	.72	7.3 ± 5.6	.01	1.6 ± 0.9	.41
Epiglottic edema	13/17 (76%)	.25	18.9 ± 15.5	.08	2.5 ± 2.3	.56
Semicircumferential stenosis	19/26 (73%)	.01	21.7 ± 15.7	.008	3.0 ± 2.2	.0009
Synechiae	3/4 (75%)	.41	41.0 ± 5.6	.25	4.7 ± 3.0	.05
Arytenoid mobility, absent	6/13 (46%)	0.0002	17.0 ± 13.2	.08	2.1 ± 1.6	.08
Radiation exposure, radiotherapy	13/17 (76%)	0.46	10.0 ± 8.0	.17	1.5 ± 0.8	.41
Laser treatment for laryngeal stenosis ¹						
Flap excision	60/68 (88%)	0.80	15.3 ± 28.0	.82	1.8 ± 1.2	.06
Hemiepiglotectomy	34/40 (85%)	0.77	13.0 ± 12.4	.82	2.2 ± 1.9	.65
Partial arytenoidectomy	8/10(80%)	0.63	23.0 ± 14.7	.07	3.5 ± 3.1	.30
Cuneiform excision	14/20 (70%)	0.04	19.8 ± 14.5	.01	2.9 ± 2.2	.002
Intraoperative medication						
Mitomycin C	56/66 (84%)	0.77	17.0 ± 29.3	.003	2.0 ± 1.5	.03
Steroids	10/11 (90%)	0.69	22.6 ± 19.5	1.00	3.5 ± 3.1	.50
Fibrin removal, no. of fibrin removal procedures	23/27 (85%)	0.17	31.0 ± 51.6	.10	3.3 ± 2.6	.02

* Fisher exact test
¹ The same patient could have more than one stenotic feature
² The same patient could undergo more than one laser-assisted surgical procedure
 OPHL – open partial horizontal laryngectomy; SD = Standard deviation

Tab. 2: Distribuzione di tasso di decannulazione, tempo di chiusura del tracheostoma (mesi), n° di procedure TLM correttive, in base ai principali parametri clinici considerati¹.

La deglutizione

In seguito ad intervento di OPHL vi è un'alterazione del meccanismo di valvola laringeo con rischio di polmonite ab ingestis (tab. 3-4).

Dai nostri dati emergono delle percentuali di tale rischio dell'1,8% nel trattamento degli stadi iniziali-intermedi⁴ e del 2,9% nel trattamento degli stadi intermedio-avanzati⁵.

L'impossibilità di un completo recupero della funzionalità deglutitoria comporta il mantenimento di una gastrostomia percutanea fino a completo ripristino funzionale.

In caso di persistenza della problematica disfagica esistono delle possibilità di recupero chirurgico mediante iniezione di Vox implants (o grasso autologo), revisioni della pessia ed infine la totalizzazione laringea per motivi funzionali. Come si può evincere dalle tabelle 5-6, il tasso di preservazione di funzione laringea è estremamente favorevole negli stadi

Complications	No. of Patients (%)
Acute complications	
Cervical bleeding	5/216 (2.3)
Aspiration pneumonia	4/216 (1.8)
Wound infection	5/216 (2.3)
Others	4/216 (1.8)
Late sequelae	
Laryngeal soft tissue stenosis	23/216 (10.6)
Aspiration pneumonia	2/216 (0.9)
Dyspnea	1/216 (0.5)

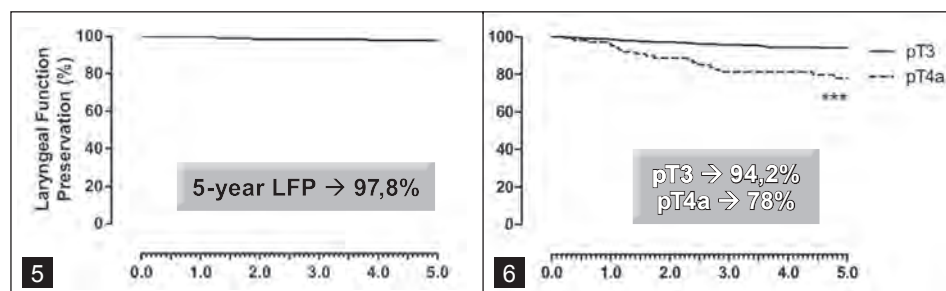
Tab. 3: Complicanze acute e tardive dopo OPHL per carcinoma glottico in stadio iniziale-intermedio⁴.

Complications	No. of Patients (%)
Acute complications	
Cervical bleeding	18/555 (3.2)
Aspiration pneumonia	16/555 (2.9)
Wound infection	14/555 (2.5)
Postoperative death	3/555 (0.5)
Others	10/555 (1.8)
Late sequelae	
Laryngeal soft tissue stenosis	54/555 (9.7)
Aspiration pneumonia	25/555 (4.5)
Dyspnea	6/555 (1.1)

Tab. 4: Complicanze acute e tardive dopo OPHL per carcinoma glottico in stadio intermedio-avanzato⁵.

iniziali-intermedi, mentre risente di una significativa penalizzazione dopo OPHL per tumori in stadio avanzato.

Le percentuali di insuccesso in termini di recupero della deglutizione sono sostanzialmente simili tra OPHL II ed OPHL III, con risultati tendenzialmente migliori nei pazienti sottoposti a chirurgia sovracricoidea, in termini di residuo post-deglutorio, PAS (Penetration-Aspiration Scale) score, e recupero completo di una dieta normale per os. (tab. 7)⁶.



Tab. 5: Tasso di preservazione di funzione laringea dopo OPHL per carcinoma glottico in stadio iniziale-intermedio⁴.

Tab. 6: Tasso di preservazione di funzione laringea dopo OPHL per carcinoma glottico in stadio intermedio-avanzato⁵.

	OPHL IIa +A	OPHL IIIa +A	p value
Pneumonia*	0/23 (0)	1/18 (5.6)	.439
Δ Weight, kg [†]	2 (-12 to + 21)	0 (-5 to + 25)	.862
Spillage liquid*	11/23 (47.8)	7/18 (38.9)	.752
Spillage semisolid*	9/23 (39.1)	5/18 (28)	.520
Spillage solid*	7/23 (30)	8/18 (44.4)	.515
Piecemeal liquid*	5/23 (22)	2/18 (11.1)	.438
Piecemeal semisolid*	3/23 (13)	2/18 (11.1)	1
Piecemeal solid*	4/23 (17.4)	3/18 (16.7)	1
PAS liquid [†]	6 (1-8)	7 (1-8)	.860
PAS semisolid [†]	1 (1-7)	1 (1-8)	.802
PAS solid [†]	2 (1-8)	3 (1-8)	.225
Pooling liquid [†]	7 (5-9)	7 (4-9)	.322
Pooling semisolid [†]	6 (4-9)	5.5 (4-9)	.968
Pooling solid [†]	6 (4-8)	7.5 (4-10)	.043*
DOSS [†]	5 (1-7)	4 (1-6)	.391

Abbreviations: OPHL = open partial horizontal laryngectomy; +A = arytenoid resection;
 PAS = Penetration-Aspiration Scale; DOSS = Dysphagia Outcome and Severity Score
 * $p < .05$; [†] Mann-Whitney U test
 Fisher's exact test
 Note: values are median (range) or numbers (%)

Tab. 7: OPHL II/III: Outcome deglutorio a confronto⁶.

LA FONAZIONE

Se i risultati in termini di respirazione e deglutizione dopo OPHL sono soddisfacenti, il recupero della funzionalità fonatoria e la qualità della voce sono al momento ancora insoddisfacenti.

I pazienti sottoposti ad OPHL II ed OPHL III hanno presentato outcome fonatori a lungo termine sostanzialmente sovrapponibili, con risultati anche in questo caso tendenzialmente migliori nei pazienti sottoposti a

	OPHL IIa +A	OPHL IIIa +A	<i>p</i> value
Vibration	2 (1-5)	2.5 (1-5)	.153
Arytenoid motion	4 (1-5)	3 (1-5)	.071
Closure	4 (1-5)	3 (1-5)	.209
Intelligibility	3 (0-8.8)	5.7 (1.1-9.7)	.037*
Noise	0.7 (0-2.5)	1.2 (0-6.4)	.107
Fluency	1.3 (0-8)	1.55 (0-10)	.357
Voiced segments	0 (0-2.7)	0 (0-10)	.721
Grade	3 (1-3)	3 (2-3)	.725
Instability	0 (0-1)	0 (0-0)	.066
Roughness	2 (0-3)	2.3 (0-3)	.451
Breathiness	0 (0-3)	0 (0-3)	.831
Asthenia	0 (0-3)	0 (0-3)	.444
Strain	0 (0-3)	0 (0-2)	.494
MPT, s	7.3 (1.9-18.9)	6.1 (1.4-11.2)	.248
“pa,” syllable/s	3.2 (1.4-4.9)	2.9 (2.1-4.2)	.226
“pataka,” trisyllable/s	1.2 (0.6-2.2)	1 (0.5-2)	.310
Reading time, s	29.4 (21.9-54.5)	28.2 (22.4-44.2)	.646
Reading rapidity, syllable/s	3.4 (1.8-4.5)	3.5 (2.4-4.4)	.589
Titze's classification			
1	4 (17.4%)	4 (22.2%)	.389
2	5 (21.7%)	4 (22.2%)	
3	9 (39.2%)	9 (50%)	
4	5 (21.7%)	1 (5.6%)	
Abbreviations: OPHL = open partial horizontal larynectomy; +A = arytenoid resection; MPT = Maximum phonation time			
* <i>p</i> < .05			
Note: values are median (range) or numbers (%)			

Tab. 8: OPHL II/III: Outcomes fonatori a confronto⁶.

chirurgia sovracricoidea (OPHL II), in termini di motilità aritenoidea, competenza della neoglottide, MPT (maximum phonation time), con l'eccezione dell'intelligibilità (tab. 8) che si è rivelata migliore nel lungo termine dopo chirurgia sovratracheale (OPHL III)⁶.

Al momento lo studio di intonatori vocali pare essere la soluzione ingegneristica migliore per migliorare la qualità di vita sociale dei pazienti sottoposti ad OPHL e per fornire loro un valido strumento riabilitativo.

Bibliografia

1. Lucioni M, Bertolin A, Lionello M, Giacomelli L, Ghirardo G, Rizzotto G, Marioni G. Transoral laser microsurgery for managing laryngeal stenosis after reconstructive partial laryngectomies. *Laryngoscope*. 2017 Feb;127(2):359-365.
 2. Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, Succo G. Subtotal laryngectomy: outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jun;269(6):1635-46.
 3. Lucioni M, Marioni G, Mangialaio M, Rizzotto G. CO(2) laser treatment of laryngeal stenoses after reconstructive laryngectomies with cricothyroidopexy, cricothyroidoepiglottopexy or tracheothyroidoepiglottopexy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Feb;264(2):175-80.
 4. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, Lucioni M, Caracciolo A, Panetta V, Sprio AE, Berta GN, Rizzotto G. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part A: Early- to intermediate-stage glottic carcinoma. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E333-40.
 5. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, Lucioni M, Arrigoni G, Panetta V, Sprio AE, Berta GN, Rizzotto G. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part B: Intermediate and selected advanced stage laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2016 Apr;38(1):E649-57.
 6. Schindler A, Pizzorni N, Fantini M, Crosetti E, Bertolin A, Rizzotto G, Succo G. Long-term functional results after open partial horizontal laryngectomy type IIa and type IIIa: a comparison study. *Head Neck*. 2016 Apr;38(1):E1427-35.
-

IL RUOLO DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE NELLA VALUTAZIONE PREOPERATORIA DELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE

S. BAMBACE, G. LOVINO, S. CARBONE,
A. ERRICO, P. DI BITONTO, M. BRANDI

I tumori maligni del testa-collo insorgono in sedi di grande complessità anatomica e funzionale. Il carcinoma della laringe costituisce il 4,5% di tutti i tumori maligni ed è il più frequente tumore delle vie aeree superiori. In Italia la sua incidenza è stimata in 3 casi/100.000 anno, colpendo soprattutto individui di sesso maschile fra i 50-60 anni.

Sono stati riconosciuti come fattori di rischio il fumo di sigarette, i processi infiammatori cronici e le precancerosi (leucoplachia delle corde vocali, papillomatosi), così come l'uso intenso della voce per motivi professionali; il ruolo dell'alcol è meno chiaro, forse implicato nelle forme a localizzazione sovraglottica.

Circa il 95% dei tumori maligni laringei sono carcinomi squamocellulari. Il carcinoma in situ è relativamente frequente nelle corde vocali mentre è raro nella regione sovraglottica.

La suddivisione della laringe in regione sovraglottica, glottica e sottoglottica non è importante solo ai fini descrittivi ma presenta delle implicazioni cliniche che si ripercuotono sia sulla prognosi che sulla strategia terapeutica.

Lo stadio di T e di N si sono dimostrati i fattori prognostici più rilevanti insieme alla sede della malattia, al suo grado di infiltrazione, all'interessamento delle commissure o degli spazi paraglottici.

I tumori della regione laringo-ipofaringea sono stati oggetto di studi clinici negli anni più recenti nel tentativo di confermare la validità di un approccio terapeutico finalizzato alla conservazione d'organo e della funzione. Infatti il fine di ottenere una ottimale possibilità di guarigione con la massima conservazione delle funzioni specifiche dell'organo è stato raggiunto nei tumori della laringe in stadio limitato, con progresso anche nei tumori localmente avanzati.

Imaging sempre più sofisticato, tecniche conformate e radiologicamente guidate di radioterapia, chirurgia conservativa, nuovi farmaci oggi disponibili hanno migliorato le possibilità di cura ma è soprattutto la multidisciplinarietà nella decisione clinica, l'accuratezza della program-

mazione terapeutica e l'efficacia nel controllo delle cure che possono offrire al paziente un miglior risultato in termini di sopravvivenza e di qualità di vita. Spesso queste neoplasie beneficiano di un trattamento combinato con timing differente che offre al paziente una migliore possibilità di cura. Più che per altre patologie quindi è essenziale che ogni caso sia valutato da un team multidisciplinare per capire quale sia l'approccio migliore.

La multidisciplinarietà nella decisione clinica nell'ambito dei tumori testa-collo e soprattutto nel tumore della laringe, è il cardine della programmazione terapeutica e della gestione di tali patologie in centri ad alto volume di patologie del distretto testa-collo. Scopo del gruppo multidisciplinare è l'applicazione di una metodologia di lavoro condivisa, volta ad una congrua integrazione tra differenti procedure diagnostiche e terapeutiche, al fine di garantire ai pazienti un iter diagnostico-terapeutico adattato in base alle caratteristiche della malattia e del paziente stesso nell'ambito di linee guida condivise. Tale approccio è stato dimostrato fornire le migliori opportunità terapeutiche in termini di cura, sopravvivenza e qualità di vita, nonché di proporre, ove possibile, strategie di preservazione d'organo atte a conservare anatomicamente strutture nobili (come nel caso della laringe), mantenendo la loro funzione e condizionando positivamente la qualità di vita dei pazienti. Proprio il mantenimento della qualità di vita del paziente è diventato, negli ultimi decenni, un obiettivo sempre più importante, perseguito attraverso i progressi negli approcci più conservativi (chirurgia endoscopica, laringectomie parziali, radioterapia) e nella chirurgia ricostruttiva.

Nell'ambulatorio multidisciplinare oltre al chirurgo orl, al radioterapista e all'oncologo, intervengono altre figure specialistiche come il medico nucleare, il radiologo, l'anatomo-patologo, il gastroenterologo/nutrizionista, il terapeuta del dolore al fine di assicurare la completa presa in carico del paziente. Sia la stadiazione che ogni scelta terapeutica vengono condivise da un gruppo multidisciplinare (Tumor Board) che pianifica in tempi brevissimi, grazie a liste preferenziali, indagini endoscopiche, biopsie ed esami radiologici.

Un approccio integrato nei tumori in stadio avanzato consente la prevenzione e (quando possibile) il trattamento di molte comorbidità potenzialmente presenti nel neoplastico, che per il nutrizionista sono così riassumibili:

- anoressia/cachessia con perdita progressiva del peso corporeo e conseguente stato di malnutrizione;
 - alterazione delle capacità sensoriali (gusto, olfatto) in grado di modificare la quantità e la qualità del cibo assunto;
 - dismetabolismi indotti dalla neoplasia (alterazioni del metabolismo dei carboidrati, grassi e proteine; ipercalcemia; ipofosfatemia con osteomalacia; ipo- ed iper-glicemia, etc);
 - ipermetabolismo ed ipercatabolismo.
-

Il trattamento della malnutrizione richiede un percorso specifico, personalizzato che può prevedere opzioni dietetico-nutrizionali in grado di non peggiorare ulteriormente il quadro clinico. Nel paziente affetto da neoplasia, l'obiettivo è quello di impedire che lo stato di nutrizione peggiori in conseguenza del tumore o delle terapie, assicurando un'introduzione calorica non inferiore alle 25-30 kcal/kg/die e un apporto proteico di 1,2-1,5 g/kg/die.

Il trattamento può richiedere l'utilizzo di alimenti assunti per bocca, l'uso di integratori orali, fino all'utilizzo della nutrizione artificiale (PEG).

Utile risulta essere anche la valutazione odontoiatrica al fine di iniziare la terapia con un cavo orale privo di foci infiammatori; infatti, una corretta igiene orale è importante per ridurre il rischio di mucositi e infezioni del cavo orale. L'irradiazione del cavo orale rende difficile la cicatrizzazione dei tessuti per l'ipovascolarizzazione e l'ipocellularità con conseguente alterazione del trofismo osseo; infatti anche una banale estrazione dentaria nel periodo successivo alla RT può indurre un'aumentato rischio di infezione fino alla necrosi mandibolare. Pertanto, è necessario eseguire:

- a. un esame obiettivo del cavo orale con valutazione anche radiologica;
- b. una visita di igiene orale in cui si valuta l'indice di placca, lo stato di salute delle mucose e del parodonto, la qualità e la quantità della saliva;
- c. eventuali estrazioni, terapie conservative, ablazione tartaro, modificazioni protesiche e confezionamento di placche di fluorizzazione;
- d. accordi con il paziente circa i tempi e le modalità per l'esecuzione degli interventi odontoiatrici tenendo presente i tempi di inizio delle terapie.

Essenziale per la stadiazione e per la programmazione terapeutica appaiono il ruolo del radiologo e del medico nucleare nel definire l'estensione della lesione. I mezzi per la loro formulazione vanno dal semplice esame clinico all'impiego di tecnologie anche sofisticate (TC, RMN, PET-TC, scintigrafia), in rapporto all'estensione loco-regionale della malattia e alla sede della neoplasia primaria. Il primo approccio è necessariamente clinico e strumentale (endoscopia con NBI (Narrow Band Imaging) con eventuale biopsia e/o laringostroboscopia per valutare la mobilità cordale) per poi passare alle tecniche di imaging¹⁻³.

La TC del collo consente di valutare l'estensione della lesione nelle porzioni intra e paralarinee ed evidenzia inoltre l'eventuale diffusione alle stazioni linfonodali del collo. Le metodiche con apparecchiature multistrato con tempi rapidi di acquisizione consentono di valutare adeguatamente, con opportune manovre e con diversi piani di ricostruzione lo spazio respiratorio e la motilità cordale. In questa specifica sede, a differenza degli altri distretti cervico-cefalici, sembra che la RM sia inferiore rispetto alla TC nella valutazione della malattia, soprattutto per gli artefatti dovuti ai movimenti respiratori ed ai tempi lunghi di acquisizione necessari per un buon esame;

- RM con mezzo di contrasto della sede della lesione con studio delle logge del collo;
- TAC torace e addome saranno eseguite in particolari sedi e stadi elevati di malattia, dove più elevato è il rischio di localizzazioni secondarie;
- PET-TC talora impiegata per verificare l'estensione della lesione, per l'individuazione di lesioni primitive sincrone, per valutare l'estensione metastatica della malattia, ma soprattutto per la stadiazione del collo per il parametro N.

Quest'ultima è una metodica utilizzata anche dal radioterapista per definire al meglio i volumi di trattamento e infine tale tecnica di imaging trova il suo impiego nel follow-up del paziente. Lo studio PET-TC fornisce informazioni relative alle caratteristiche biologico-metaboliche della malattia che, combinate alle informazioni anatomiche TC, consente l'individuazione delle aree metabolicamente più attive da sottoporre a boost di dosaggio radioterapico.

Nei pazienti candidati a trattamento radioterapico può essere eseguita una PET-TC di fusione che permette la definizione del volume bersaglio. Gli stessi sistemi di immobilizzazione e posizionamento, in seguito utilizzati per il trattamento radioterapico, saranno impiegati al momento dell'esame PET-TC con trasferimento delle immagini ottenute dai due studi all'U.O. di Radioterapia, per la definizione del piano di trattamento.

Di norma i pazienti con una diagnosi di neoplasia della laringe, una volta completata la stadiazione della malattia e ottenuto l'esame istologico di un'eventuale biopsia, vengono rivalutati in un ambulatorio multidisciplinare al fine di programmare il percorso terapeutico più adeguato.

La scelta del trattamento dipende dalla sede del tumore, dalla sua estensione, dalle condizioni di salute generale o performance status, dai risultati estetici e funzionali secondari al trattamento proposto e dalle preferenze del paziente stesso. Ciascuna delle modalità di trattamento di tale neoplasia può essere accompagnata da effetti collaterali che si possono manifestare nell'immediato o a distanza di tempo dal trattamento stesso; tuttavia tali tossicità possono essere controllate e gestite dagli specialisti coinvolti nel gruppo multidisciplinare.

Oggi l'atteggiamento terapeutico nei confronti del tumore della laringe è dominato dalle terapie conservative: negli stadi iniziali le opzioni terapeutiche sono la radioterapia e la chirurgia conservativa. La scelta terapeutica è quindi determinata dall'esperienza e dalle attrezzature del centro. Ci sono esperienze in corso che vedono l'utilizzo di tecniche radioterapiche più sofisticate ad intensità modulata (IMRT) con l'intento di valutare se sia possibile un maggior risparmio della laringe residua ed una potenziale riduzione degli effetti collaterali acuti e cronici. D'altra parte l'evoluzione della tecnica chirurgica ha determinato la possibilità di effettuare sempre più frequentemente interventi di chi-

rurgia conservativa ampliando il concetto di “preservazione d’organo chirurgica”.

In generale gli stadi iniziali (stadi I e II) delle neoplasie laringee possono essere trattati con la chirurgia conservativa o con la radioterapia esclusiva, ottenendo buoni risultati oncologici con controllo locale nello stadio I del 90-100 % e nello stadio II del 40-70%. Infatti nell’early stage del carcinoma glottico e sovraglottico della laringe il trattamento radioterapico esclusivo e la chirurgia mostrano in letteratura simile efficacia tuttavia non esistono al momento studi di confronto diretto tra le due modalità terapeutiche⁴⁻¹⁰.

La scelta del trattamento è legata a vari fattori quali le condizioni cliniche generali del paziente, la compliance al follow-up e la preferenza del paziente, nonché all’expertise e alle attrezzature del centro.

L’opinione del paziente diventa un elemento centrale di valutazione, indispensabile per portare a un coinvolgimento consapevole e pro-attivo nelle scelte terapeutiche e nelle decisioni sostanziali, soprattutto in considerazione delle significative implicazioni che l’integrazione terapeutica e la modalità combinata hanno sulle strategie di preservazione d’organo e sulla qualità di vita a lungo termine per i pazienti. La multidisciplinarietà garantisce la possibilità al paziente di essere informato, formato e sostenuto durante l’intero percorso terapeutico, per poter prendere parte attiva alle decisioni che lo riguardano, in modo da produrre una sinergia vera tra lo specialista e paziente che abbia come fine ultimo la salute globale dell’individuo.

Bibliografia

1. Cosway B, et al. Narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Head Neck*. 2016. Epub ahead of print.
 2. Watanabe A, et al. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1017-23.
 3. Piazza C, et al. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20:472-6.
 4. Lefebvre JL. Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendation. A consensus panel summary. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2009;73:1293-303.
 5. Merlotti A, et al. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology – head and neck working group. *Radiat Oncol*. 2014;9:1165.
 6. Mendenhall WM, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer*. 2004;100:1786-92.
 7. Cellai E, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1378-86.
 8. Frata P, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1378-94.
 9. Osborn HA, et al. Comparison of endoscopic laser resection versus radiation therapy for the treatment of early glottic carcinoma. *J Otolaryngol Head neck Surg*. 2011;40:200-4.
 10. Feng Y, et al. Laser surgery versus radiotherapy for T1-T2 glottic cancer: a meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2011;73:336-42.
-

IL FOLLOW-UP ONCOLOGICO NEI PAZIENTI AD ALTO E BASSO RISCHIO

F. CARITI, F. BARBARA, G. GATTULLI, V. CALABRESE,
M. G. COLUCCI, A. MASELLI DEL GIUDICE, M. BARBARA

INTRODUZIONE

L'approccio ai tumori maligni della laringe prevede diversi tipi di trattamento, siano essi tumori glottici, sovraglottici o sottoglottici, a seconda della stadiazione al momento della diagnosi. Quello chirurgico, nel corso degli anni, si è evoluto dagli interventi più demolitivi, quale la laringectomia totale agli interventi conservativi di laringectomia parziale sopracricoidea e sopratracheale i cui risultati oncologici non sembrano peggiorati rispetto a quelli più demolitivi di laringectomia totale, mentre risultano decisamente migliorati quelli funzionali. Più recenti risultano gli approcci con chirurgia laser o robotica in casi selezionati in base alle caratteristiche cliniche del tumore e del pz. A questi tipi di trattamento si associano, in base alla stadiazione, i trattamenti RT-CHT che in alcuni casi possono essere considerati anche come trattamento esclusivo. In ogni caso il rischio di insuccesso oncologico, inteso come recidiva locale, locoregionale o a distanza o di insuccesso funzionale, in particolare deglutitorio, variabile a seconda delle caratteristiche del tumore e/o del pz, può condizionare non solo il risultato di un trattamento, ma anche il follow-up a cui tali pz dovranno sottoporsi nel post-operatorio a breve, medio e lungo termine.

Il capitolo in oggetto ha come scopo quindi quello di orientare il follow-up nei pz trattati ed in quelli con eventuali insuccessi di tipo oncologico.

FATTORI DI RISCHIO DI FALLIMENTO NELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE

Considerando ormai le ben note indicazioni e controindicazioni della chirurgia ricostruttiva della laringe¹⁻³, il rischio di recidiva risulta alto e potenzialmente prevedibile in caso di imprecisa stadiazione iniziale della neoplasia relativa al T, N ed M. Nel caso specifico più che considerare il rischio relativo alla stadiazione pre-chirurgica, risulta importante considerare anche i risultati legati al trattamento chirurgico ed all'esame istologico definitivo, con modulazione del follow-up in base al basso o alto rischio di fallimento legato a questi fattori.

Di conseguenza il follow-up classico previsto già nella stadiazione pre-chirurgica, può variare in base alla stadiazione post-chirurgica ed all'eventuale insorgenza di recidiva.

I fattori che possono influire sul risultato dipendono da un lato dalla neoplasia, dall'altro anche dalla compliance e/o stato socioeconomico del pz, infatti condizioni come il persistere dei fattori di rischio (fumo, alcool...), nonché la scarsa attinenza a seguire le indicazioni date nel corso dei controlli oncologici, possono risultare fondamentali nel riscontro di una recidiva locale e nell'eventuale diagnosi precoce con la conseguente possibilità di eseguire un trattamento di recupero con conservazione d'organo. In base alla presenza o meno di alcuni fattori si distingueranno soggetti ad alto e basso rischio e come tali inseriti in un programma di follow-up più o meno stretto.

I fattori di rischio, relativi alla neoplasia, da prendere in considerazione e che permetteranno di classificare tali pazienti, sono fattori presenti in fase pre e post-chirurgica:

- **fase prechirurgica**
 - sede ed estensione di T,
 - metastasi linfonodali,
 - metastasi a distanza;
- **fase postchirurgica**
 - tipologia di trattamento,
 - estensione di T (*valutazione istologica*),
 - metastasi linfonodali (*valutazione istologica*),
 - trattamenti adiuvanti.

La **sede ed estensione** della neoplasia sono fondamentali nell'estensione dell'exeresi chirurgica, che solitamente viene programmata nel preoperatorio, ma può essere modulata in corso di intervento chirurgico. Chiaramente diversa valenza avranno neoplasie in stadio iniziale a sede glottica, rispetto a lesioni sovra o sottoglottiche che presentano maggiori vie di fuga locali nonché diffusione attraverso la rete linfatica⁴. La presenza inoltre di infiltrazione delle cartilagini laringee può condizionare la tipologia di trattamento, con possibilità di eseguire trattamenti più o meno conservativi.

La **presenza di metastasi linfonodali** clinicamente evidenti, condiziona l'estensione del trattamento sul collo, selettivo mono o bilaterale considerando la possibilità di metastasi linfonodali controlaterali anche in un collo positivo monolaterale⁵. Ciò prevede, quindi, un follow-up clinico e radiologico programmato più attento sull'N rispetto ad un collo negativo.

La **tipologia d'intervento** condiziona la riuscita od il fallimento di un trattamento in quanto la chirurgia ricostruttiva della laringe risulta complessa nell'esecuzione ma ancor di più nelle sue indicazioni¹⁻². Di conseguenza nonostante si possa modulare in corso di intervento, il margine di discostamento dal trattamento programmato non deve essere alto, per evitare di rendere vano lo scopo di tale chirurgia da un punto di vista funzionale od oncologico.

L'**estensione istologica** della neoplasia, riscontrata all'esame istologico definitivo, comprende la valutazione di alcuni fattori fondamentali che possono rendere il rischio di recidiva o di diffusione della malattia più o meno elevato.

Uno dei fattori principali è rappresentato dai margini di resezione chirurgica che possono risultare negativi, positivi o close (< 5 mm). A questo scopo in corso di chirurgia ricostruttiva della laringe si eseguono delle biopsie sul campo al fine di effettuare una resezione con margini adeguati.

In tale contesto altri fattori di rischio non meno importanti e che possono influire sulla possibilità di recidiva locale, locoregionale o a distanza, sono la presenza o meno di infiltrazione perineurale e/o vascolare (linfatica o ematica). La presenza o meno di tali fattori comporterebbe la necessità o meno di sottoporre il pz a trattamenti adiuvanti.⁶⁻⁹

Infine la presenza di **interessamento istologico linfonodale** va considerato come fattore di rischio più o meno importante in base non solo alla stadiazione del pN ma anche all'estensione locale delle metastasi. La presenza di micrometastasi ad un singolo linfonodo assume valore diverso rispetto all'interessamento linfonodale multiplo con estensione extracapsulare e/o infiltrazione ai tessuti perilinfonodali, con necessità in questi ultimi casi di eseguire trattamenti adiuvanti.

Tutti questi fattori, come già detto, sono fattori che devono essere presi in considerazione dalla fase prechirurgica a quella postchirurgica in quanto la loro eventuale presenza condiziona l'esito diretto del trattamento conservativo, con la necessità di eseguire trattamenti adiuvanti successivi che da un lato possono determinare esiti anche invalidanti, con rischio di fallimento del trattamento conservativo e dall'altro determinerebbero la stratificazione dei pz in classi ad alto rischio di recidiva imponendo di conseguenza anche un follow-up clinico-strumentale più complesso¹⁰⁻¹¹.

CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO

In base ai fattori suddetti, considereremo i pz in due classi: pz a basso rischio e pz ad alto rischio oncologico.

I **pz a basso rischio oncologico** sono soggetti che hanno un rischio potenziale di recidiva locale, locoregionale o a distanza basso, con necessità di controlli secondo i protocolli standard. In tale gruppo rientreranno pz con basso grado di stadiazione pre e postchirurgica relativa al T, N ed M, in assenza di fattori di rischio istologico, in particolare margini di resezione negativi, assenza di estensione linfonodale extracapsulare, di infiltrazione perineurale e vascolare.

Verranno considerati invece **pz ad alto rischio oncologico** i pz con più alto rischio di ripresa di malattia relativo alla stadiazione pre e postchirurgica, presenza di uno o più fattori di rischio quali margini di resezione positivi, interessamento linfonodale multiplo con eventuale estensione

extracapsulare, presenza di infiltrazione perineurale e/o vascolare e che conseguentemente necessiteranno di essere sottoposti a trattamenti adiuvanti. Chiaramente i pz sottoposti a tali trattamenti avranno di per sé esiti tissutali che necessiteranno di una maggiore attenzione nel follow-up per evitare che le recidive siano misconosciute. Per tale motivo alla valutazione clinico-endoscopica, si assoceranno, a scadenze ravvicinate, anche indagini di imaging specifiche, orientate di volta in volta dalla valutazione interdisciplinare a cui verrà sottoposto il caso.

FOLLOW-UP

Il follow-up classico, secondo le linee guida nazionali ed internazionali^{3,12,13}, prevede controlli clinico-strumentali regolari scadenziati dal 1° al 5° anno ed orientati mediamente secondo tale schema:

- **primo anno:** controlli variabili ad 1-3 mesi
- **secondo anno:** 2-4 mesi
- **terzo anno:** 4-6 mesi
- **quarto e quinto anno:** semestrali
- **controlli annuali successivi.**

Tali controlli, in realtà, vanno poi modulati a seconda della classe di rischio del singolo pz in base ai criteri precedentemente descritti. In ogni caso visto il rischio maggiore di insorgenza di recidiva entro i primi tre anni dal trattamento, si propende per controlli ravvicinati nel primo triennio¹⁰.

Il follow-up prevede quindi la valutazione sia clinica che strumentale del pz.

Il follow-up clinico

Nella valutazione clinica post-chirurgica il pz viene valutato nel complesso delle vie aerodigestive, infatti l'esame orofaringeo, anche nel follow-up delle neoplasie laringee, viene sempre eseguito per valutare l'eventuale insorgenza di secondi tumori, che nonostante siano rari possono interessare circa il 7-10 % dei pz.^{6,14}

Importante e costante deve essere la valutazione clinica del collo per ricercare eventuali recidive sull'N, che nei soggetti a basso rischio, se ben eseguita, permette di dilazionare i controlli strumentali limitandoli ad esami di primo livello (es. ecografia). La valutazione clinica cervicale riguarderà anche la tiroide, che nei soggetti sottoposti a RT post-operatoria risultano più a rischio per ipofunzione e/o neoplasie radioindotte e che risultano più frequenti entro i primi 5 anni dal trattamento¹⁵⁻¹⁸.

Follow-up strumentale

Il solo esame clinico non è assolutamente sufficiente nella valutazione dei pz in corso di follow-up¹⁴. Per tale motivo risulta fondamentale associare la valutazione strumentale, con esami singoli od in associazione tra loro,

a scadenze variabili. Gli esami strumentali nella conduzione del follow-up sono molteplici:

- esame rinofibrolaringoscopico,
- HDTV con osservazione NBI o SPIES,
- eco-collo e tiroide,
- Rx torace,
- TAC collo,
- RMN collo,
- PET-TC Total body.

Tali esami vengono richiesti a scadenze predefinite secondo le linee guida suddette ed a seconda della classe di rischio del pz, considerando comunque anche la modalità di accesso ambulatoriale del pz (programmata o non programmata) ed il costo/beneficio di tali esami in pz che richiedono comunque un follow-up protratto nel tempo. Per tali motivi, specie nei soggetti a basso rischio, o comunque in assenza di segni o sintomi locali, locoregionali o a distanza sospetti, l'eco-collo-tiroide e l'Rx torace risultano indagini fondamentali e sufficienti per i controlli standard, consigliabili semestralmente per i primi 2 anni, poi annualmente.

Nella chirurgia ricostruttiva della laringe la valutazione endoscopica svolge un ruolo di fondamentale importanza, permettendo il monitoraggio diretto del campo chirurgico, con possibilità di rilevare e monitorare eventuali lesioni sospette, già in fase molto precoce, nonché la valutazione del resto delle VADS per ricercare eventuali secondi tumori metacroni. In alcuni casi a tale osservazione si può associare l'osservazione endoscopica con sistemi di acquisizione d'immagine ad HD della neoangiogenesi neoplastica, come narrow band imaging (NBI Olympus) o SPIES (K. STORZ) fondamentali nella diagnosi differenziale di lesioni sospette superficiali¹⁹⁻²¹.

Spesso però la presenza di edemi od alterazioni cicatriziali post-trattamento può rendere difficile il riscontro di eventuali recidive profonde, specie al di sotto del neosfintere glottico. Per tale motivo, o comunque nei pz ad alto rischio sia per la stadiazione della neoplasia che per la presenza di altri fattori di rischio (es. fumatori), la necessità di ricorrere ad esami di livello successivo (TAC, RMN o PET-TC) risulta fondamentale a partire dai primi mesi post-trattamento, ad almeno 6-8 settimane dal termine di eventuali trattamenti RT-CHT adiuvanti, soprattutto in caso di sospetto clinico e comunque semestralmente per i primi due anni. Tali indagini, infatti, presentano un diverso ed elevato grado di sensibilità e specificità nel rilevare alterazioni tissutali profonde sospette, in tessuti già alterati dagli esiti chirurgici ed eventualmente radiochemioterapici²²⁻²⁴.

La presenza in endoscopia di tessuto sospetto chiaramente apprezzabile o di tumefazioni da lesioni profonde, che alle indagini di imaging presentano un certo grado di contrast enhancement, con eventuale PET-TC positività, risultano altamente sospette di recidiva locale.

Chiaramente in ogni caso si ricorre all'integrazione delle informazioni provenienti da più esami e qualora il dubbio persista potrebbe essere necessario l'approccio diagnostico chirurgico mediante biopsia tissutale in MLS.²⁵

I controlli clinico-strumentali, inoltre, vanno poi modulati oltre che in base alla classe di rischio del singolo pz, anche in base alla motivazione di accesso ambulatoriale dello stesso.

Infatti, in corso di follow-up, le **modalità di accesso** del Pz a livello ambulatoriale possono essere:

- controllo programmato (assenza di segni e/o sintomi),
- controllo programmato (presenza di segni o sintomi),
- accesso per presenza di segni e/o sintomi.

La modalità di accesso spesso costituisce la variabile principale nella conduzione del follow-up, mantenendo controlli standard solo in assenza di segni e sintomi e con la necessità di controlli più ravvicinati e complessi dal punto di vista strumentale in loro presenza.

CONCLUSIONI

Attualmente il follow-up nel caso delle neoplasie laringee risulta ben articolato negli anni, secondo le linee guida nazionali ed internazionali, pur non potendolo considerare in realtà categorico, in quanto le scadenze dei singoli controlli e degli esami strumentali da richiedere possono discostarsi dalle classiche linee guida, a seconda delle caratteristiche relative alla stadiazione neoplastica, alla compliance del pz ed alle modalità di accesso ambulatoriale, classificando così i pz in basso ed alto rischio di insorgenza, ricorrenza e diffusione della malattia, in modo tale da modulare il follow-up in maniera mirata. Per tale motivo il follow-up non impone scadenze specifiche, ma range di controlli variabili a seconda delle diverse situazioni.

Bibliografia

1. Brasnu DF. Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy in the management of laryngeal carcinoma. *World J Surg.* 2003;27(7):817-823.
 2. Succo G, Bussi M, Presutti L. Supratracheal laryngectomy: current indications and contraindications *Head and neck ACTA Otorhinolaryngologica italica.* 2015;35:146-156.
 3. Barbara M, Cariti F, Maino T, et al. Oncological and functional results of supracricoid laryngectomies: clinical experience. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* IN PRESS.
 4. De Vincentiis M. Linee Guida sul "Cancro della Laringe. Argomenti di *acta otorhinolaryngologica italica.* 2008;2:33-49.
 5. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck.* 2000 Jul;22(4):380-5.
 6. Rizzotto G. Attualità in oncologia laringea. Relazione Ufficiale SIO e ChCF, XCVII congresso nazionale 2010.
 7. Charbonnier Q, Thisse AS, Slegheem L, Mouawad F, Chevalier D, Page C, Mortuaire G. Oncologic outcomes of patients with positive margins after laser cordectomy for T1 and T2 glottic squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2016 Dec;38(12):1804-1809.
 8. Mesolella M, Iorio B, Misso G, Luce A, Cimmino M, Iengo M, Landi M, Sperlongano P, Caraglia M, Ricciardiello F. Role of perineural invasion as a prognostic factor in laryngeal cancer. *Oncol Lett.* 2016 Apr;11(4):2595-2598.
 9. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Onerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol.* 1998 Mar-Apr;19(2):83-8.
 10. Brandstorp-Boesen J, Sørnum Falk R, Folkvard Evensen J, Boysen M, Brøndbo K. Risk of recurrence in laryngeal cancer. *PLoS One.* 2016;11(10).
 11. Bahadur S, Amatya RC, Kacker SK. The enigma of post-radiation oedema and residual or recurrent carcinoma of the larynx and pyriform fossa. *J Laryngol Otol.* 1985 Aug;99(8):763-5.
 12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and neck cancers, version 2.2017. NCCN Clinical practice guidelines in oncology.
 13. Linee guida multidisciplinari AIOCC-AIRO-AIOM tumori della testa e collo. Algoritmi diagnostico-terapeutici versione 2 (aprile) 2012.
 14. Boysen M, Lövdal O, Tausjö J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):426-30.
 15. Kumar S, Moorthy R, Dhanasekar G, Thompson S, Griffiths H. The incidence of thyroid dysfunction following radiotherapy for early stage carcinoma of the larynx. *Eur arch otorhinolaryngol.* 2011 oct;268(10):1519-22.
 16. Chan JY, Gooi Z, Mydlarz WK, Agrawal N. Risk of thyroid malignancy following an index head and neck squamous cell carcinoma: A population-based study. *Ear Nose Throat J.* 2016 Dec;95(12):E7-E11.
 17. Feen Rønjom M. Radiation-induced hypothyroidism after treatment of head and neck cancer. *Dan Med J.* 2016 Mar;63(3).
 18. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev.* 2004 Jun;30(4):369-84.
 19. 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 Mar;267(3):409-14.
-

20. Puxeddu R, Sionis S, Gerosa C, Carta F. Enhanced contact endoscopy for the detection of neoangiogenesis in tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2015 Jul;125(7):1600-6.
 21. Zabrodsky M, Lukes P, Lukesova E, Boucek J, Plzak J. The role of narrow band imaging in the detection of recurrent laryngeal and hypopharyngeal cancer after curative radiotherapy. *Biomed Res Int*. 2014. Epub 2014 Jun 30.
 22. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Riphagen II, Castelijns JA, de Bree R, Leemans CR. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*. 2008 Jul;30(7):889-97.
 23. Zbären P, de Bree R, Takes RP, Rinaldo A, Ferlito A. Which is the most reliable diagnostic modality for detecting locally residual or recurrent laryngeal squamous cell carcinoma after (chemo)radiotherapy? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Nov;270(11):2787-91.
 24. de Bree R, van der Putten L, van Tinteren H, Wedman J, Oyen WJ, Janssen LM et al. Effectiveness of an (18)F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: The RELAPS multicenter randomized trial. *Radiother Oncol*. 2016 Feb;118(2):251-6.
 25. Brouwer J, Bodar EJ, De Bree R, Langendijk JA, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004 Sep;261(8):417-22.
-
-

IL FOLLOW-UP FUNZIONALE NEI PAZIENTI AD ALTO E BASSO RISCHIO

V. MANNI, M. GRASSO, G. DANESI

INTRODUZIONE

Il cancro laringeo è il più comune del tratto aereodigestivo superiore¹. Dalla seconda metà del ventesimo secolo le laringectomie parziali ricostruttive sono state identificate come la miglior opzione chirurgica per il trattamento di selezionati cancri della laringe ponendosi l'obiettivo di ottenere risultati oncologici sovrapponibili a quelli della laringectomia totale e nel contempo preservare le funzionalità peculiari del carrefour laringeo.

La benché parziale mutilazione chirurgica a carico dell'asse laringeo è responsabile di alterazioni anatomico-funzionali che determinano un nuovo assetto del processo deglutitorio e fonatorio.

È innegabile quindi che la valutazione definitiva di questo tipo di chirurgia risenta non solo dei risultati oncologici, peraltro ben descritti in letteratura ed altrettanto soddisfacenti, ma anche e soprattutto dei risultati funzionali, in termini di fonazione respirazione e deglutizione, che al giorno d'oggi mancano ancora di una precisa standardizzazione e che, per tale motivo probabilmente, appaiono in alcuni casi discordanti. Va sottolineato che l'assenza di protocolli riabilitativi e di test di valutazione uniformi contribuisce a rendere piuttosto indaginoso il lavoro di confronto tra le casistiche presentate dalle diverse istituzioni.

La maggior parte degli articoli presenti in letteratura valuta il risultato funzionale di singoli tipi di laringectomia ricostruttiva senza eseguire paragoni tra le diverse tipologie di interventi in merito alle strutture preservate e quindi all'estensione della resezione².

Il nostro lavoro si propone di analizzare e, laddove possibile, paragonare i risultati funzionali della chirurgia ricostruttiva laringea a seconda del tipo di resezione.

LARINGECTOMIE SOVRAGLOTTICHE

Questo tipo di intervento comporta la resezione dell'intera laringe sovraglottica, incluso lo spazio pre-epiglottico e la porzione superiore della cartilagine tiroidea. La ricostruzione della laringe prevede una tiro ioido pes-

sia. In alcuni casi l'estensione della malattia richiede l'allargamento della resezione all'osso ioide, alla base della lingua, o al seno piriforme^{3,4,5}.

A seconda del grado di estensione della malattia e del tipo di scuola, il classico approccio cervicotomico può essere sostituito da approcci transorale tramite l'ausilio di laser e robot-chirurgia.

Scopo della nostra trattazione è l'analisi delle più importanti casistiche presenti in letteratura riguardanti l'approccio cervicotomico classico.

Nella serie proposta Laccourreye L. et al.⁶ sono stati analizzati 95 pz sottoposti a LOS per carcinoma della laringe sopraglottica. Il 51,5% dei pazienti è stato sottoposto ad RT adiuvante. In 94 pz è stato associato SLC, mentre in 91 pz CT d'induzione. I risultati mostrano che la cannula tracheale è stata rimossa in media in quinta giornata (2-20 gg) seguita dalla rimozione del SNG in 17° giornata postoperatoria (6-30 gg). Il posizionamento della PEG è avvenuto in 30° giornata postoperatoria in 6 pz per disfagia persistente, 5 pz sono stati svezzati nell'arco di 6 mesi dall'intervento chirurgico, 1 pz ha sviluppato complicanze polmonari per disfagia persistente oltre i 6 mesi dall'intervento e per tale motivo è stato sottoposto a laringectomia totale. Un certo grado di aspirazione cronica è stata tuttavia accertata nel 7,3% dei pazienti (7 pz). La precoce rimozione della cannula tracheale si è dimostrata fondamentale per una veloce ripresa della deglutizione grazie ad un'appropriata elevazione della laringe e il ripristino della tosse.

La casistica di 267 pz sottoposti a LOS pubblicata da Suarez C. et al.⁷ mostra dei buoni risultati funzionali e i dati dettagliati degli insuccessi. 90 pz erano in stadio 4 secondo i parametri del TNM, 59 in stadio 3, 88 in stadio 2, 30 in stadio 1. Nel 41,9% dei casi (112 pz) si è provveduto ad uno SLC monolaterale, nel 56,6% dei casi (151 pz) ad uno SLC bilaterale, mentre in 4 casi non è stato effettuato alcun SLC per assenza di metastasi locoregionali. Il 46,8 % dei casi (125 pz) è stato sottoposto a RT adiuvante. Nel 9% (24 pz) dei casi è stato necessario eseguire una laringectomia totale per aspirazione intrattabile. In 33 pz (15% dei casi) non è stato possibile chiudere il tracheostoma a causa dell'edema persistente o della stenosi laringea, anche se ciò non ha impedito la conservazione di una voce laringea e l'assenza di aspirazione. In questa serie di casi il tasso di decannulazione è stato statisticamente correlato al pT e all'età (solo il 62% dei pz con più di 65 anni è stato decannulato). Questa percentuale non è stata invece correlata alla RT adiuvante o all'estensione della resezione alla base della lingua. La percentuale di decannulazione è stata del 72% nell'intera serie.

Lo studio di Bron LP et al.⁸ è stato condotto su 75 pz sottoposti a LOS con SLC bilaterale.

In 25 pz è risultata necessaria una RT adiuvante. Nel periodo postoperatorio il tempo medio di decannulazione è stato di 17 giorni (8-93). In 16 pz (21%) l'aspirazione ha ritardato la chiusura del tracheostoma e 7 (9%) sono stati dimessi con la cannula tracheostomica e il SNG.

Nell'arco di 3 mesi dall'intervento chirurgico tutti i pazienti sono stati decannulati ed hanno presentato un buon ripristino della funzione deglutitoria. Un solo paziente affetto da disfagia persistente post-RT per probabile fibrosi del muscolo cricofaringeo ha necessitato il posizionamento di una PEG.

Nessun pz ha subito una laringectomia totale per cause funzionali. Una normale deglutizione, con rimozione del tracheostoma ed una dieta normale o quasi normale è stata ottenuta dal 80% dei pz entro un mese. Il recupero di una buona funzionalità deglutitoria è stata ritardata in 16 pz con un ripristino completo della deglutizione ottenuto dopo circa 3 mesi. Il lavoro di Breunig et al.⁹ mostra i risultati di 26 pz sottoposti a LOS open. Il 90% presentava un pT2 o pT3, mentre il 10% erano pT1 o pT4. Il 92,3% dei pz ha subito una RT adiuvante, mentre l'8% una RT-CT post-op. La durata media del SNG varia tra 0 e 24 giorni (mediana 8,5). 7 pz (24,8%) hanno necessitato il posizionamento di una PEG. L'estensione dell'infiltrazione alla base lingua visibile alla TC e la conseguente resezione chirurgica allargata hanno aumentato il rischio di disfagia e la probabilità di dipendenza dalla PEG. In 1 pz (3,9%) è stato necessario eseguire una laringectomia totale a causa dell'aspirazione permanente.

Le ultime casistiche analizzate evidenziano l'intensa variabilità dei dati particolarmente in merito alla ripresa della deglutizione ed appare chiaro come in alcuni studi la percentuale dei pz con disfagia è sovrapponibile tra quelli sottoposti ad RT e quelli che invece non hanno subito trattamento radioterapico postoperatorio, mentre in altri sembra invece evidente che la RT influenzi la ripresa della normale deglutizione. Così come nella serie presentata da Breunig⁹ i risultati hanno mostrato che la deglutizione non è influenzata dall'età del pz, mentre in altri studi^{7,8} un'età superiore a 65 o 70 anni è stata correlata ad un alta percentuale di disfagia.

Lo studio di Cabanillas et al. 10 mette a confronto i risultati funzionali dopo laringectomia sovraglottica laser transorale Vs orizzontale transcervicale. In particolare si prendono in considerazione 26 casi trattati con approccio transcervicale e 26 con approccio transorale con laser CO₂, con caratteristiche simili in termini di età, sesso. Tutti i pz sono stati sottoposti a svuotamento laterocervicale bilaterale. Tutti i 26 casi del gruppo trattato con approccio transcervicale sono stati sottoposti a tracheotomia in corso di resezione del tumore. Il tempo di decannulazione è risultato maggiore nei pz sottoposti a RT adiuvante. La deglutizione è stata valutata 4 settimane dopo la chirurgia. Il tempo di rimozione del SNG è stato di 9,53 +/- 8,62 giorni nel gruppo trattato con approccio transorale laser e di 16,95 +/- 4,91 giorni nel gruppo trattato con approccio transcervicale. In 7 pz del primo gruppo e in 6 pz del secondo è stato necessario mantenere il SNG dopo 4 settimane dalla chirurgia. I pz che non sono riusciti a riacquisire un'alimentazione per via orale presentavano estensione di malattia classificabile come T3 o superiore.

Questo studio analizza i propri risultati funzionali attraverso lo "swallowing performance status scale": i pz sottoposti ad approccio transorale laser hanno raggiunto uno score medio di 3 (ovvero modifica della dieta o, nel caso di dieta regolare, necessità di eseguire esercizi e precauzioni di deglutizione per evitare aspirazione), mentre quelli sottoposti ad approccio transcervicale uno score medio di 4 (ovvero modifica della dieta e necessità di eseguire esercizi e precauzioni di deglutizione per evitare aspirazione). In questo studio la corretta capacità deglutitoria è correlata al parametro T del TNM. L'incidenza di polmonite da aspirazione non è stata influenzata dal tipo di intervento, infatti in entrambi i gruppi risulta del 11,5%. L'età dei pz ha invece influenzato l'incidenza di polmonite da aspirazione, infatti l'età media dei pz che ne hanno sofferto è stata di 67 anni, rispetto ai 58 anni dei pz che non ne hanno sofferto. Il tempo medio di ospedalizzazione è stato di 29,48 +/- 22,06 giorni nel gruppo transorale laser e di 25,23 +/- 11,01 giorni nell'altro gruppo.

Secondo molti autori¹¹ i risultati funzionali dell'approccio transorale laser sono superiori a quelli dell'approccio transcervicale, grazie alla natura più conservativa della chirurgia endoscopica in cui non è quasi mai indicata la tracheotomia.

I risultati a breve termine indicano che la deglutizione migliora più velocemente nei pz sottoposti a resezione endoscopica, ma i risultati a lungo termini sembrano uguali in entrambi gli approcci.

Nello studio di Marioni G. et al.¹² si dimostra che una LOS di salvataggio dopo RT possa correlarsi ad un alto grado di disfagia e aspirazione ricorrente.

In conclusione, analizzando i dati dei vari studi abbiamo osservato un tempo medio di rimozione della cannula tracheale che va dai 4 gg (1-14) ai 17 giorni (8-93)^{6,8,11}.

Il tempo di decannulazione è risultato maggiore nei pz sottoposti a RT adiuvante 10. Il tasso di decannulazione è stato statisticamente correlato al pT e all'età (solo il 62% dei pz con più di 65 anni sono stati decannulati). Questa percentuale non è invece correlata alla RT adiuvante o all'estensione della resezione alla base della lingua⁷.

Il tempo medio di rimozione del SNG nei diversi studi varia dai 7 ai 17 gg postoperatori^{6,9,11}.

La percentuale di aspirazione va dal 7,3% (5 pz hanno avuto una PEG temporanea per 1-6 mesi, mentre 1 pz ha sviluppato un'aspirazione cronica che ha richiesto una laringectomia totale)⁶, al 3,8% (1 pz) dello studio di Coordes in cui è stato necessario eseguire una laringectomia totale a causa dell'aspirazione permanente⁹.

Infine nello studio spagnolo l'incidenza di polmonite da aspirazione non è stata influenzata dal tipo di intervento, e in entrambi i gruppi è risultata del 11,5%. Anche l'età dei pz ha influenzato tale dato, infatti l'età media dei pz che hanno sofferto di polmonite da aspirazione è stata di 67 anni, rispetto ai 58 anni dei pz che non ne hanno sofferto¹⁰.

Nessuno degli studi analizzati include dati riguardanti deficit funzionali fonatori. Tale dato è da riferirsi sicuramente all'assenza di alterazioni rilevanti in tal senso per una conservazione funzionale del piano glottico.

LARINGECTOMIE SOPRACRICOIDEE

Questo tipo d'intervento comporta la resezione della cartilagine tiroide. Il limite inferiore della resezione è rappresentato dal bordo superiore della cartilagine cricoide. Il limite superiore varia a seconda della conservazione o meno dell'epiglottide, dal bordo inferiore dell'osso ioide (CHP) al bordo superiore della cartilagine tiroide (CHEP). La laringe viene ricostruita utilizzando l'unità cricoaritenoidica per ripristinare le normali funzioni della laringe. Sia la CHEP che la CHP si possono estendere ad una aritenoidica³.

Nella fase ricostruttiva si procede alla plessia tra la cartilagine cricoidea e l'osso ioide nelle cricoioideoplessie, nelle cricoioideoepiglottoplessie la porzione di epiglottide preservata viene incorporata nella plessia¹³.

Lo studio di A. Schindler et al. sulle laringectomie sopracricoidiche prende in considerazione le più importanti casistiche e analizza diverse caratteristiche che verranno presentate di seguito¹⁴.

La degenza ospedaliera varia da un minimo di 5 ad un massimo di 104 giorni. Il tempo medio di rimozione del SNG va da 10 a 88 giorni. Il tempo medio di decannulazione va da 8 a 105 giorni, mentre il tasso di decannulazione va dal 85,7% al 100% dei pazienti.

In alcuni studi si prendono in considerazione alcune variabili che possono influenzare l'andamento di tali eventi. In particolare la resezione di una o entrambe le aritenoidi, il tipo di ricostruzione e l'età possono giocare un ruolo cruciale.

Il tempo di decannulazione è risultato maggiore, secondo alcuni autori, nei pz sottoposti ad aritenoidectomia, nei quali quindi era stata conservata solo 1 unità cricoaritenoidica, nei pz con età avanzata, e in presenza di edema postoperatorio delle aritenoidi.

La degenza ospedaliera risulta più lunga nei pz sottoposti a CHP con età avanzata, e in quelli in cui la cannula tracheostomica e il SNG erano lasciati in sede per un tempo maggiore.

Il tempo medio di rimozione del SNG era maggiore nei pz sottoposti a CHP e con età avanzata, nei pz in cui era stata conservata solo 1 unità cricoaritenoidica, e nei pz in cui la cannula tracheale veniva lasciata per un tempo più lungo.

La soddisfazione soggettiva della voce e della deglutizione era minore nei pz sottoposti a CHP e con età avanzata.

Dopo un mese dall'intervento la percentuale di pz che aspirano dopo laringectomia sopracricoidica varia dal 30 al 100%, in particolare con i liquidi rispetto ai solidi, e si risolve spontaneamente entro 6 mesi nel 15-80,4%

dei casi. Il passaggio ad una dieta non ristretta tra il sesto mese e il primo anno postoperatorio avviene nel 53-100% dei pz.

Nel lungo periodo, il 12,9-67% di pz riportano aspirazione occasionale. Un certo grado di aspirazione cronica risulta ben tollerato nei pz dopo SCL, con un tasso di polmonite da aspirazione tra lo 0 e il 21,7%.

Per quanto riguarda i movimenti della fase faringea della deglutizione, si possono osservare dei difetti sia dopo CHP che dopo CHEP, più frequentemente dati da un ridotto movimento di retropulsione linguale.

Secondo alcuni autori la ripresa dell'alimentazione orale senza aspirazione è più rapida se i pz vengono sottoposti a riabilitazione della deglutizione.

Per quanto riguarda la correlazione tra aspirazione, o ritardata ripresa della deglutizione e l'età, i pareri in letteratura sono ancora una volta discordanti.

I pz sottoposti a CHP hanno un tasso maggiore di aspirazione, e un grado peggiore di disfagia rispetto ai pz sottoposti a CHEP. Inoltre i pz sottoposti a preservazione di entrambe le unità cricoaritenoidi hanno performance migliori per quanto riguarda la ritenzione di cibo e il grado di disfagia rispetto a quelli che hanno preservato una sola unità cricoaritenoidica.

Infine i pz sottoposti a radioterapia vanno incontro ad un grado peggiore di disfagia, aspirazione e ritenzione di cibo, tale dato viene spesso relazionato anche alla presenza di lesioni oro-ipo-faringolarinee di natura attinica (ulcere, mucositi etc.)

I pz sottoposti a SCL hanno una ricca varietà di pattern di vibrazione, probabilmente a causa dell'edema mucosale della neoglottide (eventualmente peggiorato dalla CT-RT).

Il tempo di massima fonazione (MPT) risulta minore, probabilmente per una minore resistenza della neoglottide con conseguente perdita di aria durante la fonazione. Il MPT non sembrerebbe essere influenzato dalla rimozione di una piuttosto che di entrambe le unità cricoaritenoidi.

Lo studio della voce dopo SCL eseguito attraverso la scala GIBBAS evidenzia alterazioni moderate-severe sui valori R (roughness, ovvero raucedine) e G (grade, ovvero grado globale di disfonia)¹⁵, lievi-moderate sul valore B (breathiness, o voce soffiata), lievi-assenti sul valore A (asthenicity, o voce astenica), e lievi-moderate sul valore S (strain, o voce pressata). Per quanto riguarda l'analisi elettroacustica della voce, gli Autori riportano un segnale di voce marcatamente degradata caratterizzata da un ampio range di frequenza fondamentale, un valore elevato di jitter (ovvero delle perturbazioni della frequenza), shimmer (che da il valore delle perturbazioni dell'ampiezza) e NHR (noise to harmonic ratio, o espressione del rapporto fra componente disarmonica, rumore, e componente armonica; un suo aumento è correlato all'impressione soggettiva di disfonia).

I pz sottoposti a SCL raggiungono una buona intelligibilità del parlato e solo un minimo grado di insufficienza prosodica (insufficienza nell'intonazione, ritmo, durata del linguaggio). I dati di self-assessment mostrano

un impatto moderato sulla voce related QoL (V-R) sui livelli emozionale, fisico e funzionale del VHI (il Voice Handicap Index prevede la somministrazione di un questionario con domande riguardanti l'impatto delle problematiche vocali sulle normali attività quotidiane, l'impatto psicologico, e la percezione delle caratteristiche dell'emissione vocale).

LARINGECTOMIE SOPRATRACHEALI

Questo tipo di chirurgia prevede la resezione della cartilagine tiroidea e cricoidea, preservando una o entrambe le unità cricoaritenoidee. Il limite superiore della resezione può estendersi al bordo inferiore dell'osso ioide nel caso di resezione della componente sovraglottica (THP) o al bordo superiore della cartilagine tiroidea in caso di conservazione dell'epiglottide (THEP).³

La popolazione analizzata nel lavoro di Rizzotto G. e Succo G.¹⁶ comprende 18 pazienti sottoposti a laringectomia sopratracheale con tracheoioideoepiglottopessia (THEP), preservazione di una unità cricoaritenoidea, senza storia di pregressa RT, senza cannula tracheale, tracheostoma o SNG, e dopo almeno 6 mesi dall'intervento. I risultati funzionali mostrano un grado maggiore di ritenzione di cibo con bolo solido rispetto ai pz sottoposti a laringectomia sopracricoidea con cricoioideoepiglottopessia (CHEP). Una polmonite da aspirazione si è verificata solo in un pz sottoposto a THEP. Tutti i pz hanno mantenuto il loro peso preoperatorio. In termini di voce e risultati fonatori i pz sottoposti a CHEP e THEP mostrano risultati a lungo termine comparabili.

Una nutrizione completa per os è stata raggiunta dal 83,3% dei pz THEP, sebbene si siano rese necessarie alcune modificazioni nella consistenza. L'analisi spettrografica della voce ha mostrato l'assenza di una struttura armonica in più della metà dei pz.

Il lavoro di Schindler A. et al. su un gruppo di 22 pz sottoposti a laringectomia sopratracheale (in particolare 3 STL-THEP; 16 STL-THEP1A; and 3 STL-THP1A) che si presentavano a circa 6 mesi dall'intervento senza SNG, cannula tracheale e con tracheostoma chiuso,¹⁷ mostra risultati incoraggianti in termini funzionali.

L'esame della deglutizione con bolo liquido ha evidenziato una "premature spillage" (definita come la caduta del bolo oltre la base della lingua o più inferiormente prima dell'innesco della deglutizione) in 8 pz, una piece-meal deglutition (definita come la divisione del bolo in 2 bocconi deglutiti in successione piuttosto che come unico pezzo) in 1 pz, e "aspirazione", ovvero un punteggio PAS 6 (La PAS, o 8-point Penetration-Aspiration Scale valuta la penetrazione e l'aspirazione laringea, l'abilità di espellere le sostanze aspirate con la tosse: prevede un punteggio da 1, ovvero nessuna sostanza penetra all'interno delle vie aeree, a 8, ovvero aspirazione senza alcuno sforzo nel rigettare il materiale) in 10 pz.

All'esame con bolo semisolido, 5 pz hanno presentato premature spillage, 1 pz piecemeal deglutition, 2 pz aspirazione.

Infine alla prova con bolo solido, 7 pz hanno manifestato premature spillage, 1 pz piecemeal deglutition e 5 pz aspirazione.^{18,19}

La penetrazione del bolo all'interno delle vie aeree si è verificata solo in 1 pz con i liquidi, mentre era presente in 3 pz con semisolido e in 9 con il solido. Un Pooling Score di 10, 11, ovvero di disfagia severa, è stata assegnata solo a 2 pz con bolo solido. Il Pooling Score valuta la ritenzione del bolo; in particolare il punteggio, che è compreso tra 4 e 11, viene assegnato sulla base del sito (da 1 a 4), della quantità (da 1 a 3), e sulla gestione del bolo (da 2 a 4); Più alto è il punteggio, più basso è il sito della ritenzione, maggiore è la quantità, e minore è la capacità di deglutirlo.

Il punteggio DOSS (The Dysphagia Outcome and Severity Scale va da 1 ossia disfagia severa, con impossibilità a tollerare la nutrizione per os, a 7 in cui si evidenziano reperti di normalità), e si ricava in base ad una valutazione oggettiva della deglutizione, sulla necessità di una modificazione nella dieta, e sul tipo di nutrizione richiesta.

Il DOSS ha mostrato che 5 pz erano capaci di tollerare una nutrizione per os completa con dieta normale (DOSS 6), 15 pz tolleravano una nutrizione per os ma con necessità di dieta modificata (DOSS score tra 5 e 3), mentre 2 pz hanno presentato disfagia severa (DOSS 2).

Un episodio di polmonite da aspirazione si è verificata in 2 pz dopo l'intervento. Di questi 2 pz, uno ha subito una RT neoadiuvante, mentre il secondo è stato sottoposto a CT adiuvante per metastasi polmonari. Entrambi hanno subito uno svuotamento laterocervicale selettivo.

Questo studio non ha dimostrato differenze significative tra pz tra STL THP e STL THEP o tra pz che hanno conservato 1 o entrambe le unità cricoaritenoidiche.

Lo stesso studio analizza i risultati funzionali della residua funzionalità vocale evidenziando una discordanza tra la valutazione della voce, attraverso la valutazione percettiva e le misure aerodinamiche, e l'handicap di voce percepito. Tale fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che l'indebolimento della voce è considerato dal pz una conseguenza inevitabile dopo l'intervento chirurgico del cancro della laringe e per tale motivo più facilmente accettato. Pertanto, la compromissione vocale è considerata meno importante e di conseguenza ha meno impatto sulla vita sociale. Inoltre, si deve tenere conto che molti pazienti inclusi nel presente studio, avendo più di 60 anni di età, sono già in pensione al momento della valutazione, quindi, non hanno esigenze di comunicazione professionali.

Uno studio di Alicandri-Ciuffelli et al. 20 su 32 pz sottoposti a laringectomia parziale, valutati ad almeno 6 mesi dopo l'intervento ed in precedenza sottoposti ad un buon training fonatorio e deglutitorio, mette a confronto i risultati funzionali dopo laringectomia sovraglottica (9 pz), sopracricoidea (21 CHEP e 1 CHP) e sopratracheale (1 pz).

I risultati funzionali della fonazione hanno mostrato un MPT (maximum phonation time) di 9,31 secondi (SD 64,49; range, 3-20 secondi). La Fo media, ovvero la frequenza con cui vibrano le corde vocali, era 150,47 Hz (SD 640,10 Hz; range, 66-236 Hz). La distribuzione dei pz secondo la scala Yanagihara (per la valutazione della componente di rumore nello spettrogramma) era: 44,44% classe IV (i secondi che formano le [a], le [e] e le [i] sono sostituiti dalle componenti di rumore, così come i primi che formano tutte le vocali; le componenti di rumore aumentano anche nelle alte frequenze), 19,44% classe III (i secondi che formano le [e] e le [i] sono completamente sostituiti da aree di rumore, nello stesso tempo in cui il rumore addizionale aumenta nella regione dei 3.000 Hz), 19,44% classe II (le componenti di rumore per i secondi che formano le [e] e le [i] sono più importanti delle componenti armoniche e compare una lieve componente di rumore nella regione di 3.000 Hz), 16,66% classe I (le armoniche sono mescolate con componenti di rumore, soprattutto nelle regioni di formulazione delle vocali). Il VHI medio è stato di 11,83.

I risultati funzionali della deglutizione hanno mostrato un Dysphagia Score medio (una scala che quantifica il grado di disfagia del paziente assegnando un punteggio basato sui sintomi riportati) di 1,75 (SD 61,05), ovvero oscillante tra nessun sintomo e rara tosse durante la deglutizione del bolo liquido. Il valore medio della "Penetration Aspiration Scale" è stato di 1,19 (SD 60,52), ovvero oscillante tra materiale che non entra nelle vie aeree e materiale che entra nelle vie aeree viene a contatto con la neoglottide stimola il riflesso della tosse e viene espulso completamente. I risultati del "Performance status scale for head and neck cancer" (la PSS-HN testa la normalità della dieta e la capacità di mangiare in pubblico) sono: dieta normale nel 92,50%, mangiare in pubblico nel 87,50%, capacità di comprendere il parlato nel 77,78%.

La disabilità legata alla disfagia è stata valutata con il questionario MDADI tradotto in italiano, che valuta la QoL legata alla disfagia nei pz con carcinoma testa collo, e si divide nelle sottoscale globale (G), funzionale (F), emozionale (E), e fisico (P). I risultati hanno mostrato un punteggio globale (G) di 76,67 (SD 625,97), emozionale (E) di 40,80 (SD 617,23), funzionale (F) di 44,33 (SD 614,51) e fisico (P) di 77,64 (SD 618,19).

Non ci sono differenze statisticamente significative in termini di risultati fonatori tra i pz che hanno preservato 1 o entrambe le aritenoidi. I risultati di MPT e VHI sono comparabili tra i pz che hanno fatto o no RT adiuvante. Mentre la Fo aumenta nel primo gruppo. Questo studio dimostra che non c'è correlazione tra risultati fonatori, età del pz e tempo dopo la chirurgia; infatti dopo 6 mesi il miglioramento della voce si è stabilizzato. Per quanto riguarda i risultati deglutitori (Dysphagia score, Penetration Aspiration Scale, MDADI, PSS-HN) questo studio non ha trovato differenze tra coloro che hanno preservato una o entrambe le aritenoidi.

Infine in questo studio il tipo di intervento non sembra influenzare i risultati della deglutizione. L'unico fattore che influenza negativamente la degluti-

zione (Dysphagia score) sembra essere la RT. L'età sembra influenzare solo il PSS-HN. Inoltre lo studio dimostra che non c'è alcuna correlazione tra il tempo passato dall'intervento e i risultati della deglutizione dopo il sesto mese dall'intervento.



Bibliografia

1. Lips M, Speyer R, Zumach A, Kross KW, Kremer B. Supracricoid laryngectomy and dysphagia: a systematic literature review. *Laryngoscope*. 2015 Sep;125(9):2143-56. doi: 10.1002/lary.25341. Epub 2015 May 25.
 2. Alicandri-Ciuffelli M, Piccinini A, Grammatica A, Chiesi A, Bergamini G, Luppi MP, Nizzoli F, Ghidini A, Tassi S, Presutti L. Voice and swallowing after partial laryngectomy: factors influencing outcome. *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):214-9. doi: 10.1002/hed.22946. Epub 2012 Feb 6.
 3. Succo G, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Eckel HE, Chevalier D, Simo R, Hantzakos AG, Rizzotto G, Lucioni M, Crosetti E, Antonelli AR. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:2489-2496. DOI 10.1007/s00405-014-3024-4
 4. Alonso Regules JE. Horizontal partial laryngectomy. Historical review and personal technique. In: Wigand ME, Steiner W, Stell PM, editors. *Functional partial laryngectomy: conservation surgery for carcinoma of the larynx*, vol. 43. Berlin: Springer-Verlag; 2007. p 179-82.
 5. Calearo C, Teatini GP, Staffieri A. Horizontal supraglottic laryngectomy: surgical technique. In: Wigand ME, Steiner W, Stell PM, eds. *Functional partial laryngectomy conservation surgery for carcinoma of the larynx*, vol. 43. Berlin: Springer-Verlag; 2007. p 183-6.
 6. Laccourreye L, Garcia D, Ménard M, Brasnu D, Laccourreye O, Holsinger FC. Horizontal supraglottic partial laryngectomy for selected squamous carcinoma of the vallecula. *Head Neck*. 2008 Jun;30(6):756-64. DOI: 10.1002/hed.20780
 7. Sevilla MA, Rodrigo JP, Llorente JL, Cabanillas R, López F, Suárez C. Supraglottic laryngectomy: analysis of 267 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2008) 265:11-16. DOI 10.1007/s00405-007-0415-9.
 8. Bron LP, Soldati D, Monod ML, Mégevand C, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:302–306. DOI 10.1007/s00405-004-0824-y.
 9. Breunig C, Benter P, Seidl RO, Coordes A. Predictable swallowing function after open horizontal supraglottic partial laryngectomy. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Dec;43(6):658-65. doi: 10.1016/j.anl.2016.01.003. Epub 2016 Feb 4.
 10. Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez V, Ortega P, Suárez C. Functional outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. *Head Neck*. 2004 Aug;26(8):653-9. DOI: 10.1002/hed.20063.
 11. Piazza C, Barbieri D, Del Bon F, Grazioli P, Perotti P, Paderno A, Frittoli B, Mazza G, Penco S, Gaggero G, Nicolai P, Peretti G. Functional outcomes after different types of transoral supraglottic laryngectomy. *Laryngoscope*. 2016 May;126(5):1131-5. doi: 10.1002/lary.25562.
 12. Marioni G, Marchese-Ragona R, Lucioni M, Staffieri A. Organ-preservation surgery following failed radiotherapy for laryngeal cancer. Evaluation, patient selection, functional outcome and survival. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Apr;16(2):141-6. doi: 10.1097/MOO.0b013e3282f495a2.
 13. Holsinger FC, Laccourreye O, Weinstein GS, Diaz EM Jr, McWhorter AJ. Technical refinements in the supracricoid partial laryngectomy to optimize functional outcomes. *J Am Coll Surg*. 2005 Nov;201(5):809-20.
 14. Schindler A, Pizzorni N, Mozzanica F, Fantini M, Ginocchio D, Bertolin A, Crosetti E, Succo G. Functional outcomes after supracricoid laryngectomy: what do we not
-

- know and what do we need to know? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3459-3475. DOI 10.1007/s00405-015-3822-3.
15. Dejonckere PH, Remacle M, Fresnel-Elbaz E, Woisard V, Crevier-Buchman L, Millet B. Differentiated perceptual evaluation of pathological voice quality: reliability and correlations with acoustic measurements. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1996;117(3):219-24.
 16. Schindler A, Pizzorni N, Fantini M, Crosetti E, Bertolin A, Rizzotto G, Succo G. Longterm functional results after open partial horizontal laryngectomy type lia and type IIIa: a comparison study. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1427-35. doi: 10.1002/hed.24254. Epub 2015 Nov 11.
 17. Schindler A, Fantini M, Pizzorni N, Crosetti E, Mozzanica F, Bertolin A, Ottaviani F, Rizzotto G, Succo G. Swallowing, voice, and quality of life after supratracheal laryngectomy: preliminary long-term results. *Head Neck*. 2015 Apr;37(4):557-66. doi: 10.1002/hed.23636. Epub 2014 Apr 10.
 18. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996;11:93-98.
 19. Colodny N. Interjudge and intrajudge reliabilities in fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (fees) using the penetration-aspiration scale: a replication study. *Dysphagia*. 2002;17:308-315.
 20. Alicandri-Ciufelli M, Piccinini A, Grammatica A, Chiesi A, Bergamini G, Luppi MP, Nizzoli F, Ghidini A, Tassi S, Presutti L. Voice and swallowing after partial laryngectomy: Factors influencing outcome. *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):214-9. doi: 10.1002/hed.22946.
-
-

L'ANALISI CRITICA DEI FATTORI PREDITTIVI E DETERMINANTI DELL'INSUCCESSO ONCOLOGICO

E. CROSETTI, V. MONTICONE, G. SUCCO

“La medicina è la scienza dell'incertezza e l'arte della probabilità.”
WILLIAM OSLER (1849-1919)

INTRODUZIONE

In ambito oncologico, ancor più che in medicina generale, spesso aleggiano indeterminatezza operativa e decisionale, frutti della consapevolezza dei limiti e dei potenziali di insuccesso insiti nella cura.

La conoscenza precisa dei fattori predittivi di efficacia e di insuccesso rappresenta *conditio sine qua non* per il miglior orientamento terapeutico, garantendo così nel processo decisionale l'incoronamento dell'opzione con le maggiori probabilità di risultato positivo¹.

Assodato, infatti, che la medicina è un sapere fallibile che si approssima alla verità autocorreggendosi, la formula che deve regolare il comune *modus operandi* dell'oncologo – sia questi clinico o chirurgo – risponde all'*input* di ricerca e di aspirazione documentativa, vagliando con lucida attenzione l'affidabilità e la qualità delle conoscenze acquisite nonché l'adeguatezza di applicazione al caso specifico.

LA PATOLOGIA ONCOLOGICA LARINGEA E LA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE

Il carcinoma della laringe costituisce il 4,5% di tutti i tumori maligni ed è il più frequente tumore maligno del tratto aereo-digestivo superiore (28%).

In Italia, il rapporto M:F è circa di 10:1, l'incidenza è stimata in 3 casi ogni 100.000 abitanti/anno e l'età più colpita si colloca fra i 50-60 anni².

I principali fattori di rischio noti³ correlati al carcinoma della laringe sono rappresentati da:

1. fumo di tabacco⁴⁻⁶,
2. bevande alcoliche⁷⁻⁹(soprattutto per quanto concernono le lesioni a localizzazione sopraglottica),

3. dieta¹⁰⁻¹⁴,
4. sostanze chimiche (esposizione professionali)¹⁵⁻¹⁷,
5. *malménage* vocale²,
6. processi infiammatori cronici^{2,18-19},
7. Human Papilloma Virus (HPV)^{20,21}.

Il cancro laringeo è una delle poche malattie oncologiche in cui il tasso di sopravvivenza a 5 anni è diminuito negli ultimi 40 anni – dal 66% al 63% – anche se l'incidenza complessiva è in declino²²: ciò sottolinea la necessità di ulteriori ricerche e innovazioni nel settore²³.

La terapia di questi tumori è storicamente rappresentata dalla chirurgia e dalla radioterapia, in funzione dell'estensione di malattia e della sede di origine, con significativi risultati positivi in termini di sopravvivenza per gli stadi precoci, ma con ricadute negative relativamente a prognosi e funzionalità laringea per gli stadi avanzati.

I capisaldi terapeutici nel ventesimo secolo si sono basati su di un trattamento unimodale, che includeva la chirurgia o la radioterapia, per gli stadi I e II e su di un approccio chemio-radioterapico e chirurgia demolitiva quale *gold standard* negli stadi avanzati (III e IV).

Nella moderna oncologia la radioterapia e la chemioterapia, in sostituzione alla chirurgia demolitiva od in associazione ad una chirurgia mini-invasiva, sono divenute in molti casi le terapie *standard*, con il fine di salvaguardare l'organo (approcci terapeutici non chirurgici *organ-sparing*) e la funzione (approcci di chirurgia conservativa *function-sparing*).

Nell'ambito dei protocolli chirurgici di preservazione d'organo, grandi soddisfazioni sono state raggiunte nell'adozione delle laringectomie parziali – le cosiddette “*OPHLs, Open Partial Horizontal Laryngectomies*”²⁴⁻²⁵.

FATTORI PREDITTIVI E DETERMINANTI DELL'INSUCCESSO ONCOLOGICO NELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE

Tra i fattori predittivi e determinanti dell'insuccesso oncologico vanno annoverati:

- a. work-up diagnostico;
- b. caratteristiche della malattia;
- c. approccio terapeutico e l'importanza del team multidisciplinare;
- d. caratteristiche del paziente.

a. Work-up diagnostico

La congrua delineazione del quadro clinico si configura quale *trigger* indispensabile per la programmazione terapeutica e per la definizione della prognosi²⁶⁻²⁷.

Dalle Linee guida AIOM 2016² si apprende la necessità di un inquadramento esaustivo, come suggerito nello schema riportato nella tabella 1. Primo *timing* indispensabile è rappresentato dalla valutazione clinica del soggetto in esame. La visita prende avvio con la raccolta anamnestica, volta a indagare sintomatologia, eventuali abitudini voluttuarie, potenziale esposizione ambientale, possibili patologie attive e/o pregresse nel paziente e/o nei consanguinei.

La fase diagnostica continua, poi, con l'esame obiettivo:

- generale → particolare attenzione deve essere posta nella definizione del *Performance Status* e nella valutazione dello stato nutrizionale: uno scadimento delle condizioni generali ed una perdita di peso non altrimenti giustificate, infatti, rappresentano fattori fortemente associati alla presenza di una neoplasia.
- loco-regionale → prevede un'attenta valutazione delle vie aereodigestive superiori e delle stazioni linfonodali del collo: cadenzando con rigore gli assiomi indiscussi della semeiotica classica è possibile evidenziare la lesione, accertarne i limiti macroscopici e le caratteristiche rispetto ai tessuti limitrofi, scongiurare la presenza di una seconda neoplasia sincrona o metacrona.

Nel caso di specie, la laringoscopia – indiretta, mediante specchietto laringeo o l'utilizzo di uno strumento endoscopico rigido o flessibile, o diretta, con laringoscopio rigido in anestesia generale – permette di esaminare la laringe *in toto* e di effettuare prelievi biotipici.

Oltre all'esame delle lesioni in luce bianca, oggi è possibile affidarsi a diversi *tool* endoscopici che consentono una più accurata definizione delle lesioni laringee, sia in termini di estensione sia per prevedere la natura della patologia: la laringostroboscopia, l'endoscopia *Narrow Band Imaging* (NBI) e l'endoscopia ad autofluorescenza

INQUADRAMENTO CLINICO E STADIAZIONE

- Visita clinica con fibroscopia/NBI/stroboscopia
- Biopsia
- Valutazione stato generale (incluso stato nutrizionale)
- Valutazione della fonazione e della deglutizione (se indicato)
- Dissuasione da abitudini voluttuarie (fumo e alcol)
- OPT e Valutazione odontolatrca + eventuale bonifica dentaria

Stadi azione locale con:

- TC con mezzo di contrasto (preferita)
- RM con mezzo di contrasto con bobine o sequenze dedicate alla laringe
- ETG collo

Stadiazione a distanza con:

- TC torace con mdc oppure PET-TC per Ili-IV stadi

Tab. 1

costituiscono così supporti diagnostici di estrema importanza per la successiva pianificazione terapeutica.

Dalla Letteratura, in particolare, si apprende che l'endoscopia NBI svolge un ruolo importante non solo nella diagnosi clinica, ma anche nell'accurata acquisizione di campioni patologici di carcinoma laringeo²⁸.

Nella Nostra esperienza clinica* abbiamo accolto la *Multistep endoscopy*²⁹ quale *gold standard* procedurale per la stadiazione endoscopica del carcinoma laringeo, comprovandone l'essenza strategica ed irrinunciabile per lo specialista ORL oncologo.

Al fine di precisare l'estensione e il grado di diffusione di una neoplasia diagnosticata o sospettata all'esame endoscopico è d'uopo avvalersi di un supporto *imaging*.

Quali metodiche di diagnostica per immagini spiccano la Tomografia Computerizzata (TC) del collo con mezzo di contrasto (m.d.c.) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RM) del collo con m.d.c.

La RM ha una sensibilità superiore alla TC (97% vs 93%) nello studio dello spazio paraglottico; ha un valore predittivo negativo superiore a quello della TC (94% vs 67%) nell'individuare l'infiltrazione della cartilagine e potrebbe essere superiore alla TC per lo studio dei tumori estesi alla commessura anteriore².

Altri validi approfondimenti strumentali sono rappresentati da:

- ecografia del collo: utile nella valutazione delle stazioni linfonodali laterocervicali;
- radiografia del torace: per valutare sia l'eventuale presenza di metastasi polmonari (il polmone è la seconda sede per frequenza di metastasi da carcinoma laringeo, dopo i linfonodi laterocervicali), sia la presenza sincrona di un secondo tumore a livello polmonare (soprattutto allorché vi sia assuefazione tabagica, comune fattore di rischio).
- PET-TC: rappresenta un'importante indicazione emergente per la definizione del bersaglio radioterapico³⁰⁻³¹. L'impiego della PET-TC trova in ambito cervico-cefalico crescenti consensi nella stadiazione della malattia avanzata, nel follow-up con la diagnosi delle recidive e nella valutazione della risposta terapeutica dopo protocolli radiochemioterapici.

Da una attenta disamina del *work up* diagnostico alla luce dei potenziali insuccessi oncologici, un fattore assai rilevante è rappresentato dall'errore di stadiazione³²⁻³⁴.

Se molti tumori T3 sono classificati in modo errato come T2, potrebbe esserci un peggioramento della sopravvivenza a causa della migrazione di stadio e viceversa³⁵ (di solito vi è un *understaging* pari a circa il 14%).

* Dipartimento Oncologia Cervico-Cefalica, IRCCS FPO Istituto di Candiolo, Torino

Inoltre, assodato che la differenza tra i tumori T3 e T4 è tipicamente costituita dal *pattern* di invasione cartilaginea valutata mediante TC o RM, è stato dimostrato come il tipo di *imaging* possa influenzare l'individuazione di suddetto interessamento tissutale. Fernandes et al.³⁶ hanno riportato una sensibilità che va dal 46% all'86% e una specificità dall'87% al 94% per le scansioni TC, mentre Adolphs et al.³⁷ hanno evidenziato un valore predittivo positivo (PPV) che varia dal 44% all'80% e un valore predittivo negativo (NPV) dall'85% al 100% con una migliore definizione dell'invasione della cartilagine transmurale rispetto all'interessamento della sola lamina interna.

Plurime sono le fonti che confermano che la RM superi la TC quando vengono valutate l'estensione dell'invasione attraverso la cartilagine tiroidea³⁸ – anche parcellare –, l'estensione extra-laringea, l'interessamento degli spazi adiposi sottomucosi e l'estensione sottoglottica della malattia (in corso di pubblicazione dati relativi alla Nostra esperienza).

Inoltre, ci sono prove che quasi la metà dei tumori classificati come T4 mediante TC sono in realtà tumori T3 (e questo può influenzare la pubblicazione dei dati relativi, falsando la realtà patologica)^{35,39-41}.

Benché la RM possieda una riconosciuta migliore capacità di discriminare le alterazioni del tessuto sottomucoso e delle cartilagini, richiedendo un maggior tempo di acquisizione delle immagini e una grande collaborazione da parte del paziente⁴²⁻⁴⁴ si è soliti preferire la TC *multislice* quale esame principale per la stadiazione della malattia.

Nell'ambito della chirurgia parziale *open* della laringe (OPHL), dove l'accuratezza globale dell'atto diagnostico terapeutico ha una tolleranza di pochi millimetri, ad una completa escissione delle strutture interessate in margini sani, anche se esigui, corrispondono elevati tassi di controllo loco-regionale: ne deriva pertanto che ad una maggiore accuratezza diagnostica RM correlata corrisponde una maggior possibilità per la OPHL di risultare decisiva nella cura del cancro laringeo.

Nel processo diagnostico parimenti fondamentale fattore influenzante negativamente il decorso oncologico laringeo è il ritardo diagnostico: una mancata diagnosi di patologia neoplastica ovvero un ritardo diagnostico si configurano spesso quali elementi pregiudizievoli la prospettiva di sopravvivenza del soggetto.

b. Caratteristiche della malattia

Il fattore prognostico principale per la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) è la stadiazione tumorale, in cui l'interessamento linfonodale risulta più rilevante dell'estensione della lesione primitiva^{45,46}. La stadiazione viene comunemente effettuata utilizzando il sistema internazionale TNM (UICC/AJCC 8^a Edizione)⁴⁷, alla luce della classica suddivisione della laringe in tre regioni: sopraglottica, glottica e sottoglottica.

Da una attenta valutazione della proposta stadiativa di cui sopra trascende la consapevolezza che fattori come estensione della lesione, motilità vs

TNM VIII EDIZIONE – LARINGE SOVRAGLOTTICA	
T1	Tumore limitato ad una sola sottosedede della sovraglottide, con motilità normale delle corde vocali
T2	Tumore che invade la mucosa di più di una delle sottosededi adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (ad esempio mucosa della base della lingua, vallecola, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione alla laringe
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di una qualsiasi delle seguenti strutture: area post-cricoidea, tessuti pre epiglottici, spazio paraglottico e/o minima erosione della cartilagine tiroidea
T4a	Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extralaringei (ad esempio trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli profondi/estrinseci della lingua – genioglosso, ioglosso, controglosso e stiloglosso – i muscoli pretiroidei, la tiroide e l'esofago)
T4b	Tumore che invade lo spazio vertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche
TNM VIII EDIZIONE – LARINGE GLOTTICA	
T1	Tumore limitato alla(e) corda(e) vocale(i) (può coinvolgere la commisura anteriore o quella posteriore) con normale motilità T1a: Lesione di una sola corda vocale T1b: Lesione di entrambe le corde vocali
T2	Tumore che si estende alla sovraglottide e/o con compromissione della mobilità delle corde vocali
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o che invade lo spazio paraglottico e/o la lamina anteriore della cartilagine tiroidea
T4a	Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si stende nei tessuti extralaringei (trachea, tessuti molli del collo inclusi muscoli profondi/estrinseci della lingua – genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso – i muscoli pre-tiroidei, la tiroide o l'esofago)
T4b	Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche
TNM VIII EDIZIONE – LARINGE SOTTOGLOTTICA	
T1	Tumore limitato alla sottoglottide
T2	Tumore che si estende a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale o compromessa
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali
T4a	Tumore che invade la cartilagine cricoide o tiroide e/o invade i tessuti extralaringei (trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli profondi/estrinseci della lingua – genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso – i muscoli pre-tiroidei, la tiroide o l'esofago)
T4b	Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

Tab. 2 ...continua

TNM VIII EDIZIONE – LINFONODI REGIONALI			
N1	Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm, senza estensione extranodale		
	Metastasi descritte come:		
	N2a: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm, senza estensione extranodale		
N2	N2b: Metastasi in più linfonodi omolaterale, nessuno di dimensione massima > 6 cm, senza estensione extranodale		
	N2c: Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm, senza estensione extranodale		
N3	Metastasi in un linfonodo di dimensione massima > 6 cm, senza estensione extranodale		
N3b	Metastasi in uno o più linfonodi, con estensione extranodale		
TNM VIII EDIZIONE – METASTASI LONTANE			
M0	Assenza di metastasi a distanza		
M1	Presenza di metastasi a distanza		
TNM VIII EDIZIONE – STADIAZIONE			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0
Stadio IVA	T4a T1, T2, T3, T4a	N0, N1 N2	M0
Stadio IVB	T4b Qualsiasi T	Qualsiasi N N3	M0
Stadio IVC	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

...segue **Tab. 2**

fissità di corde vocali e/o aritenoidi, interessamento di tessuti limitrofi – in particolare della cartilagine tiroide – e metastatizzazione locoregionale debbano essere attentamente vagliati ai fini prognostici.

In particolare, la suddivisione del T4 in T4a e T4b ha un significato prognostico molto importante: il T4a è considerato un tumore avanzato ma ancora resecabile, il T4b è considerato un tumore avanzato non più resecabile. Ciò è avvalorato dal fatto che il T4a e T4b appartengono a due stadi diversi, rispettivamente IV A e IV B.

La localizzazione tumorale primaria correla con diversi possibili risvolti oncologici: in generale, i tumori sopra- e sotto-glottici sono gravati da una prognosi peggiore rispetto ai tumori glottici, per i quali la sopravvivenza a 5 anni è stimata intorno all'82% per le fasi iniziali eventualmente correlate alla diagnosi precoce.⁴⁸

L'interessamento metastatico – regionale e/o a distanza – (metastasi macroscopiche vs microscopiche, sincrone o metacrone rispetto al T, sede, numero, – invasione intra/extracapsulare, invasione vascolare, neurale, dei tessuti molli circostanti) è un altro parametro da considerare quale potenziale insuccesso terapeutico.

È acclarato, infatti, che la positività dei linfonodi cervicali riduca la sopravvivenza a lungo termine⁴⁹⁻⁵⁰: a riguardo, si tenga presente che i tassi di metastasi linfonodali laterocervicali nei pazienti con cancro laringeo variano tra il 15% e il 65% e che i tassi di sopravvivenza a 5 anni scendono al 30%-55%⁵¹.

Il coinvolgimento dello spazio paraglottico e la profondità dell'invasione tumorale, poi, sono stati statisticamente correlati all'aumento di metastasi laterocervicali, anche se la profondità dell'invasione neoplastica pare non possa da sola essere riconosciuta come un valido fattore prognostico⁵⁰.

Nei loro studi, Joo et al.⁵² hanno trovato correlazioni statisticamente significative tra invasione dello spazio pre-epiglottico e metastasi come prognosi negativa.

Magnano et al.⁵³, invece, hanno trovato nell'invasione peri-neurale un altro parametro statisticamente significativo in termini di *outcome* oncologici.

Relativamente alle caratteristiche della malattia che possano avere valenza predittiva e prognostica, una recente revisione della Letteratura⁵⁴ sui tumori del distretto cervico-cefalico ha riportato una prevalenza di riscontro del DNA del papilloma virus (HPV) nel 24% dei tumori della laringe; nella maggioranza dei casi si tratta di HPV16 (16,6%), in una piccola percentuale di casi di HPV18. I rischi correlati a questo virus sono tuttavia ben accertati per il carcinoma delle cellule squamose dell'orofaringe e del cavo orale (35,6%), mentre non sono ancora ben caratterizzati per il cancro laringeo. Ulteriori lavori sono pertanto necessari per determinare la rilevanza clinica dello stato HPV/p16-positivo nel cancro laringeo⁵⁵⁻⁵⁸ e vagliare eventuali correlazioni con gli insuccessi oncologici.

Negli ultimi decenni, significative implementazioni conoscitive nella comprensione della biologia molecolare laringea hanno permesso una più

valida caratterizzazione del tumore, pur non offrendo tuttavia un significativo attuale contributo in termini di miglioramento degli outcome oncologici. È infatti esperienza diffusa il trovarsi a fronteggiare carcinomi laringei che presentino una particolare ed imprevedibile aggressività biologica. L'introduzione di biomarcatori molecolari come fattori predittivi per determinare quali pazienti potranno beneficiare dei trattamenti di conservazione possono diventare uno dei prossimi passi per migliorare la sopravvivenza, potendo sviluppare nuove modalità terapeutiche orientate⁴⁶.

I dati fenotipici e genotipici emergenti supportano l'idea di suscettibilità genetica per il carcinoma laringeo, mostrando un rischio relativo statisticamente significativo nei parenti di primo grado di pazienti affetti da tumori del distretto testa-collo^{46,59}, evidenziando tra l'altro un rischio maggiore quando il parente colpito sia un fratello (OR = 2,2, 95% CI 1,6-3,1) piuttosto che un genitore (OR = 1,5, 95% CI 1,1-1,8)⁶⁰.

Dalla Letteratura si apprende che il genotipo GSTM1 null sembra conferire un aumentato rischio di carcinoma laringeo (OR = 1,22, 95% CI 1,1-1,36), così come un aumento stimato del 35% circa risulta correlato al polimorfismo CYP1A1 Ile462Val⁶¹⁻⁶².

In uno studio caso-controllo si è visto come i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) a carico dei geni implicati nei meccanismi di riparazione per escissione di nucleotidi (NER) – come ERCC5, ERCC6 e RAD23B – potrebbero modificare il rischio di cancro laringeo: in particolare, ERCC6 ha mostrato una riduzione del rischio, mentre ERCC5 e RAD23B un aumento.⁶³

Inoltre, polimorfismi a carico dei geni XPD e ERCC1 paiono associati a una scarsa sopravvivenza libera da malattie (*Disease Free Survival*, DFS) nei tumori del distretto cervico-cefalico.⁶⁴

Il proto-oncogene Cyclin D1, amplificato all'interno della regione 11q13, può essere un marcatore di progressione del carcinoma⁶⁵: in particolare la sovraespressione di Cyclin D1 è stata riportata nel carcinoma laringeo e potrebbe essere implicata nella regolazione della proliferazione cellulare mediante il punto critico di controllo G1/S⁶⁶.

Le mutazioni a carico di p53 sono una delle anomalie più frequenti nelle lesioni neoplastiche di testa e collo e possono essere osservate già nelle forme di displasia grave. Le mutazioni TP53 si trovano nel 39-53% dei tumori delle prime vie aereo-digestive e nel 56,7% dei carcinomi laringei⁶⁷⁻⁶⁸.

Anche la sovraespressione di EGFR nel carcinoma laringeo risulta legata ad un *trend* di sopravvivenza sfavorevole⁶⁹ e può inoltre essere inteso come *biomarker* predittivo per il trattamento radioterapico.⁷⁰

Inoltre, in uno studio di caso-controllo focalizzato sul cancro laringeo, i polimorfismi ERCC1 rs11615 e ERCC5 rs17655 sono stati associati con un aumento del rischio di sviluppare il cancro laringeo.⁷¹

Da diversi studi risulta, poi, consolidata l'acquisizione che l'attivazione costitutiva del *pathway* di Stat3⁷²⁻⁷⁴, sostenuta da citochine e dall'attiva-

zione del recettore del fattore di crescita⁷⁵, sia coinvolta nella proliferazione di diversi tipi tumorali, in particolare a livello laringeo, determinando inoltre resistenza a trattamenti radio e chemioterapici⁷³.

Correlano, infine, con una scarsa prognosi, essendo tra l'altro spesso associati a stadi di malattia avanzata e/o con interessamento metastatico regionale, miR-19a, miR-21, miR-106b, miR-155, miR-144-3p.⁷⁶⁻⁷⁸

Alla luce di questa breve dissertazione circa le caratteristiche biologiche del carcinoma laringeo, possiamo affermare che sebbene i progressi nella biologia molecolare e cellulare abbiano condotto alla scoperta di nuovi biomarcatori e nuovi potenziali bersagli terapeutici, la mancanza di standardizzazione e la necessità di un'ulteriore validazione attualmente limitano l'applicazione clinica di questi indicatori⁷⁹.

Altro fattore determinante l'insuccesso oncologico è rappresentato dalla recidiva, di solito un evento ancor più traumatizzante della diagnosi iniziale.

In genere i pazienti con recidiva precoce hanno risultati peggiori rispetto a quanti sviluppano una recidiva più tardi e la sopravvivenza è notevolmente peggiore in coloro che hanno sviluppato una recidiva regionale e/o a distanza rispetto a quelli che hanno sviluppato una recidiva locale⁸⁰⁻⁸¹.

Il coinvolgimento della commessura anteriore risulta controverso: è stato considerato un fattore predittivo per la recidiva precoce di carcinoma laringeo in alcuni studi⁸²⁻⁸³, ma non in tutti⁸⁴.

La sede sopra-glottica della neoplasia laringea, poi, è considerata fattore predittore indipendente di recidiva⁸⁰⁻⁸¹.

Un recente studio focalizzato *sull'outcome* "recidiva" condotto dalla Nostra *equipe* (dati non ancora pubblicati) individua, attraverso un'analisi uni e multivariata, una serie di fattori prognostici negativi per l'evento recidiva al fine di ottimizzare l'approccio terapeutico al carcinoma laringeo.

Sono stati reclutati 845 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare glottico e sopraglottico in stadio intermedio-avanzato, dei quali il 17% precedentemente trattati, soprattutto mediante chirurgia *laser*. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad OPHL sopracricoidea o sopratracheale e, sulla base dell'esame istologico, il 12% ha avuto un trattamento adiuvante (RT esclusiva o associata a chemioterapia). Dopo un *follow-up* medio di 5 anni, 102 pazienti (12%) hanno presentato recidiva.

Dallo studio in oggetto abbiamo ottenuto che:

- il tumore sopraglottico è più frequente fra le recidive, con un rischio relativo di 1,6: questo dato è verosimilmente legato alla maggior frequenza di metastasi linfonodali latero-cervicali che abbiamo avuto nella nostra casistica.
- se è coinvolta la cartilagine tiroide il rischio relativo di ricomparsa di malattia è circa triplo, soprattutto sul livello VI, pertanto è bene procedere ad una dissezione accurata di questo livello linfonodale e all'asportazione del rostro cricoideo non solo se è presente una franca invasione cartilaginea ma anche in caso di tumori T3 in cui

l'evoluzione del tumore verso la sottoglottide sia superiore ai 10mm a livello della corda vocale.

- la presenza di invasione perineurale guida il rischio di recidiva e ne consegue un rischio doppio: questo determina quindi la necessità di un follow-up stretto e di ricorrere sempre alla radioterapia post operatoria negli stadi avanzati.
- i pazienti sottoposti a OPHL tipo III presentano una tendenza circa doppia alla recidiva.

È da calcolare tuttavia che questo intervento è rivolto a malattie più aggressive.

Considerando una linea ideale tracciata tra il processo vocale dell'aritenoidale e la cartilagine tiroide, possiamo avere tumori anteriori o posteriori, presentanti o meno fissità aritenoidale.

L'OPHL può essere offerta a tumori cT3 e cT4N0 anteriori, mentre è da valutare con attenzione per i tumori cT3 che raggiungano lo spazio paraglottico posteriore, inficiando la mobilità aritenoidale, perché il comportamento della malattia è simile ai tumori T4a.

c. Approccio terapeutico e l'importanza del team multidisciplinare

Nel corso degli ultimi due decenni si è gradualmente assistito ad un cambiamento di paradigma nel trattamento del cancro della laringe, con l'obiettivo primario di preservazione d'organo e di funzione⁸⁵⁻⁸⁹.

Questo cambio di paradigma, pur encomiabile nelle sue finalità, ha purtroppo determinato – troppo spesso – un “calo di attenzione” al primo fine di ogni trattamento oncologico, rappresentato dal controllo locoregionale di malattia e della *overall survival*.

Le laringectomie subtotali hanno trovato così una precisa collocazione fra le opzioni disponibili, potendo risolvere problemi non bypassabili con chirurgia *laser*, competere con altri protocolli di preservazione d'organo e garantire il *rattrapage* dei fallimenti di queste terapie⁹⁰.

Prima di proporre un trattamento di preservazione laringeo vanno sempre considerati alcuni fattori come la sede e la sottosede interessata, l'estensione della malattia e l'aspettativa di vita del paziente – in relazione ad età, *performance status* ed eventuali comorbidità⁹.

Haapaniemi A et al.⁸⁰ hanno dimostrato come il tipo di trattamento abbia influenzato il rischio di recidiva – e quindi la sopravvivenza.

A riguardo, si ricordi che la recidiva viene riscontrata nel 16%-29% dei pazienti con carcinoma laringeo, con grande variabilità tra le sottosedi e i differenti stadi⁹¹⁻⁹⁴.

Anche la presenza di margini chirurgici positivi o *close* determinano un effetto negativo sui tassi di sopravvivenza a lungo termine⁹⁵, pertanto maggiore attenzione dovrebbe essere rivolta ad un'exeresi chirurgica quanto mai radicale. Uno studio condotto su pazienti sottoposti a laringec-

tomia sopracricoidea ha riportato un tasso di margine positivo pari all'11% e per questi pazienti si è dovuto ricorrere alla laringectomia totale⁹⁶.

D'altro canto, nel corso dell'ultimo decennio diversi studi hanno valutato le procedure chirurgiche conservative e, in particolare, la laringectomia sopracricoidea in alternativa alla laringectomia totale quale chirurgia di recupero delle recidive di carcinoma laringeo dopo un primo tentativo di preservazione d'organo (trattamento radioterapico o chirurgia endoscopica): da un'analisi multivariata ad opera di De Vincentiis et al.⁹⁷ si evince come, a fronte di indicazioni attente, la laringectomia sopracricoidea possa dimostrarsi una procedura di recupero assolutamente affidabile.

La laringectomia parziale dopo la radioterapia, poi, è più frequentemente associata a complicanze postoperatorie – problemi legati alla guarigione della ferita locale e sviluppo di fistole –⁹⁸, inficiando la qualità di vita e impattando sugli outcome oncologici.

Data la complessità del trattamento del cancro laringeo, tutti i pazienti dovrebbero avere un piano completo di valutazione e trattamento in un contesto multidisciplinare²³.

L'approccio multidisciplinare in oncologia, frutto della neonata "cultura medica della cooperazione", rappresenta il modello *standard* di qualità delle cure⁹⁹⁻¹⁰⁰, permettendo una più valida ottimizzazione dei risultati¹⁰¹.

Dalla Letteratura si apprende, infatti, che piani di trattamento di una malattia maligna sono stati modificati nel 24% dei casi vs il 6% dei tumori benigni e che un siffatto approccio multidisciplinare permette di registrare un aumento del tasso di sopravvivenza¹⁰².

d. Caratteristiche del paziente

Un insuccesso oncologico può essere grandemente dettato dalle caratteristiche del singolo paziente.

In particolare, valori di *performance status* più bassi e il sesso femminile⁸⁰ sono riconosciuti fattori predittori indipendenti di sopravvivenza¹⁰³ e di recidiva di patologia neoplastica laringea^{104,105}.

Dalla Letteratura è assodata la consapevolezza che lo stato nutrizionale e immunologico pre-trattamento permette di predire risultati a distanza nei pazienti oncologici in termini di sopravvivenza¹⁰⁶⁻¹¹³.

In un recente studio incentrato sulla possibile applicazione dell'indice prognostico nutrizionale (PNI) per i pazienti affetti da carcinoma laringeo, il PNI si è dimostrato valido fattore prognostico: nello specifico sono state stimate a 5 anni una *Cause-Specific Survival* (CSS) del 57,3% e una *Overall Survival* (OS) del 56,6% nei pazienti con punteggio PNI inferiore a 48,65 (bassa probabilità di sopravvivenza), CSS e OS rispettivamente del 72,8% e del 71,3% nei pazienti con punteggio PNI tra 48,65 e 56,93 (probabilità moderata di sopravvivenza) e rispettivamente del 77,6% e del 75,3% nei pazienti con punteggio PNI superiore a 56,93 (alta probabilità di sopravvivenza).¹¹⁴

Per quanto riguarda l'età, possiamo affermare che i pazienti anziani affetti da cancro laringeo possano essere trattati analogamente ai pazienti più

giovani, tenendo presente che gli interventi chirurgici più invasivi sono associati ad un rischio più elevato di sviluppare complicazioni¹¹⁵ e quindi gravati da un decadimento della sopravvivenza.

Altra variabile altamente impattante in senso negativo sulla storia oncologica dei pazienti affetti da carcinoma laringeo è costituita dalla presenza di un secondo tumore primitivo¹¹⁶.

Accanto alla “sfera fisica”, dall’analisi del “contraltare psicologico” derivano plurimi fattori a ripercussione oncologica negativa.

In primis, reso edotto il malato in modo comprensivo ed esaustivo circa la patologia e le opzioni terapeutiche, senza celarne gli eventuali risvolti negativi, talora si configura un atteggiamento di attesa e/o di rifiuto delle cure.

La comunicazione di una diagnosi – specie se infausta e/o grandemente gravata da esiti anatomici, disfunzionali e/o estetici – rappresenta il momento cardine per l’avvio di un congruo percorso terapeutico e l’instaurazione di un saldo rapporto medico-paziente. In tale frangente, un uso improprio dell’arte comunicativa potrebbe risvegliare un adolescenziale istinto di opposizione e sortire un effetto quanto mai infausto¹¹⁷.

Ciascun paziente, infatti, ha *“la facoltà non solo di scegliere tra le diverse possibilità di trattamento medico, ma anche di rifiutare eventualmente la terapia e di decidere consapevolmente di interromperla, in tutte le fasi della vita, anche in quella terminale”*¹¹⁸.

Sotto questo punto di vista l’insuccesso oncologico è allora da leggersi nella mancata realizzazione di una valida alleanza medico-paziente, tradendo così l’*end point* curativo.

In parallelo, lungi dal proporre una dissertazione psicoanalitica, è d’uopo citare il persistere di condotte riconosciute come certi fattori di rischio per la patologia oncologica laringea, come il tabagismo e l’abuso alcolico¹¹⁹.

Infine, una *compliance* inadeguata o totalmente assente va indagata anche alla luce di un possibile *stress* finanziario¹²⁰ e/o nell’assenza di un valido *care giver*¹²¹⁻¹²³.

CONCLUSIONI

Il baluardo inespugnabile per il conseguimento di un *outcome* positivo risulta sorretto dalla padronanza conoscitiva della patologia in oggetto e dall’impianto terapeutico migliore disponibile – ove inquadrabile.

Un’*equipe* conscia dei limiti curativi vigenti e dei fattori potenzialmente determinanti ripercussioni sfavorevoli costituisce un fondamentale cardine di assistenza, scongiurando – ove possibile – insuccessi oncologici.

Bibliografia

1. Cavicchi I, Numico GM. *La complessità che cura: un nuovo approccio all'oncologia*. Edizioni Dedalo, 2015.
 2. Linee guida. *Tumori della testa e del collo*. AIOM, 2016.
 3. Monografie IARC: <http://monographs.iarc.fr>
 4. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J cancer*. 2008 Jan;122(1):155–64.
 5. Rothman KJ, Cann CI, Flanders D, Fried MP. Epidemiology of laryngeal cancer. *Epidemiol Rev*.1980;2:195–209.
 6. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med*. 2002;252:206–224.
 7. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J cancer*. 1988 Apr;41(4):483-91.
 8. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7:149-156.
 9. Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, et al. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. *Br J Cancer*. 2002;87:516-518.
 10. Esteve J, Riboli E, Pequignot G, Terracini B, Merletti F, Crosignani P, et al. Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer Causes Control*. 1996 Mar;7(2):240-52.
 11. Di Maso M, Talamini R, Bosetti C, et al. Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol*. 2013;24:3107-3112.
 12. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, et al. Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol*. 2009;45:85-89.
 13. Mackerras D, Buffler PA, Randall DE, Nichaman MZ, Pickle LW, Mason TJ. Carotene intake and the risk of laryngeal cancer in coastal Texas. *Am J Epidemiol*. 1988;128:980-8.
 14. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S, Decarli A, Boyle P. Dietary indicators of laryngeal cancer risk. *Cancer Res*. 1990;50:4497-500.
 15. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, Esteve J, Belletti I, Raymond L, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control*. 2003 Apr;14(3):213-23.
 16. Stell PM, McGill T. Asbestos and laryngeal carcinoma. *Lancet*.1973;2:416-417.
 17. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med*. 2012;54:71–84.
 18. Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol*. 2014;134:982–989.
 19. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:260-263.
 20. Gama RR, Carvalho AL, Filho AL, et al. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2016;126:885-893.
 21. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15:1319-1331.
-

22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30.
 23. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):31-50.
 24. Succo G, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Eckel HE, Chevalier D, Simo R, Hantzakos AG, Rizzotto G, Lucioni M, Crosetti E, Antonelli AR. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:2489-96.
 25. Thomas L, Drinnan M, Natesh B, et al. Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: a systematic review of English language literature. 2012 May. pp 203-11.
 26. Chiesa F. Percorsi diagnostici e terapeutici. Neoplasie di cavo orale, faringe, laringe, ghiandole salivari, tiroide. Luglio 2003.
 27. Igiene e cultura medico-sanitaria. Definizione degli obiettivi: linee guida, protocolli, procedure e piani assistenziali. Franco Lucisano Editore; 2014.
 28. Yang Y, Song F, Liu J. The value of target biopsy using narrow band imaging endoscopy for diagnosis of laryngeal carcinoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2015 Dec;29(23):2078-82.
 29. Crosetti E, Cocco D, Peretti G, Succo G. Il work-up endoscopico del carcinoma laringeo. In: *Attualità in oncologia laringea. XCVII Congresso Nazionale SIO, Relazione Ufficiale.* 2010. pp 151-68.
 30. Al-Ibraheem AI, Buck A, Krause BJ, et al. Clinical applications of FDG PET and PET/TC in head and neck cancer. *J Oncol.* 2009;208-25.
 31. Garcia C, Flamen P. Role of positron emission tomography in the management of head and neck cancer in the molecular therapy era. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:275-79.
 32. Isseroff TF, Parasher AK, Richards A, Sivak M, Woo P. Interrater reliability in analysis of laryngoscopic features for unilateral vocal fold paresis. *J Voice.* 2015.
 33. Nawka T, Konerding U. The interrater reliability of stroboscopy evaluations. *J Voice.* 2012;26:812.
 34. Rosow DE, Sulica L. Laryngoscopy of vocal fold paralysis: evaluation of consistency of clinical findings. *Laryngoscope.* 2010;120:1376-82.
 35. Sanabria A, Chaves AL, Kowalski LP, Wolf GT, Saba NF, Forastiere AA, Beitler JJ, Nibu KI, Bradford CR, Suárez C, Rodrigo JP, Strojjan P, Rinaldo A, de Bree R, Hainz M Jr, Takes RP, Ferlito A. Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: the problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Feb;44(1):18-25.
 36. Fernandes R, Gopalan P, Spyridakou C, Joseph G, Kumar M. Predictive indicators for thyroid cartilage involvement in carcinoma of the larynx seen on spiral computed tomography scans. *J Laryngol Otol.* 2006;120:857-60.
 37. Adolphs AP, Boersma NA, Diemel BD, Eding JE, Flokstra FE, Wegner I, et al. A systematic review of computed tomography detection of cartilage invasion in laryngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2015;125:1650-5.
 38. Zbaren P, Becker M, Lang H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254(Suppl. 1):S117-22.
 39. Li B, Bobinski M, Gandour-Edwards R, Farwell DG, Chen AM. Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. *Br J Radiol.* 2011;84:64-9.
 40. Agada FO, Nix PA, Salvage D, Stafford ND. Computerised tomography vs. pathological staging of laryngeal cancer: a 6-year completed audit cycle. *Int J Clin Pract.* 2004;58:714-6.
-
-

41. Beitler JJ, Muller S, Grist WJ, Corey A, Klein AM, Johns MM, et al. Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. *J Clin Oncol*. 2010;28:2318-22.
 42. Verduijn GM, Bartels LW, Raaijmakers CPJ, Terhaard CHJ, Pameijer FA, van den Berg CAT. Magnetic resonance imaging protocol optimization for delineation of gross tumor volume in hypopharyngeal and laryngeal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):630-6.
 43. Bertrand M, Tollard E, Francois A, Bouchetetemple P, Marie PJ, Dehesdin D, et al. CT scan, MR imaging and anatomopathologic correlation in the glottic carcinoma T1-T2. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2010;131(1):51-7.
 44. Ravanelli M, Farina D, Rizzardi P, Botturi E, Prandolini P, Mangili S, et al. MR with surface coils in the follow-up after endoscopic laser resection for glottic squamous cell carcinoma: feasibility and diagnostic accuracy. *Neuroradiology*. 2013 Feb;55(2):225-32.
 45. Sessions D. Surgical pathology of cancer of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 1976;132:504-7.
 46. De Miguel-Luken MJ, Chaves-Conde M, Carnero A. A genetic view of laryngeal cancer heterogeneity. *Cell Cycle*. 2016 May 2;15(9):1202-12.
 47. Lydiatt W, Patel S, O'Sullivan B, Brandwein M, Ridge J. Head and Neck Cancers – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:122-137.
 48. American Joint Committee on Cancer. Larynx. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. pp 57-62.
 49. Tarkan O, Ozdemir S, Soylu L. Management of the neck in cancer of the larynx. *T Klin J ENT*. 2011;4:50-61.
 50. Kiliç C, Tunçel Ü, Kaya M, Cömert E, Özlügedik S. Long-Term Results of Partial Laryngectomized Patients. *J Craniofac Surg*. 2016 Oct;27(7):e698-e701.
 51. Guzman RB, Morterell MA, Basterna J. Prognostic value of histopathological parameters in 51 supraglottic carcinomas. *Laryngoscope*. 1993;103:58-63.
 52. Joo YH, Park JO, Cho KJ, et al. Relationship between preepiglottic space invasion and lymphatic metastasis in supracricoid partial laryngectomy with cricohyoid opexy. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014;7:205-209.
 53. Magnano M, Bongioannini G, Lerda W, et al. Lymph node metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999;18:79-83.
 54. 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.
 55. Chernock RD, Wang X, Gao G, et al. Detection and significance of human papillomavirus, CDKN2A(p16) and CDKN1A(p21) expression in squamous cell carcinoma of the larynx. *Mod Pathol*. 2013;26:223-231.
 56. Young RJ, Urban D, Angel C, et al. Frequency and prognostic significance of p16(INK4A) protein overexpression and transcriptionally active human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2015;112:1098-1104.
 57. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:3930-3938.
 58. Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M Jr, Dikkers FG, Rinaldo A, Takes RP, Olofsson J, Ferlito A. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head Neck*. 2011;33(4):581-6.
-
-

59. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *BMJ*. 1996 Sep 21;313(7059):716-21.
 60. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer*. 2009;124(2):394-401.
 61. Hashibe M, Brennan P, Strange RC, Bhisey R, Cascorbi I, Lazarus P, OudeOphuis MB, Benhamou S, Foulkes WD, Katoh T, et al. Meta- and pooled analyses of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes and risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Dec;12(12):1509-17.
 62. Zhang Y, Chen W, Ji JF, Wang ZY, Wu MH, Zhang K, Wang QP. GSTM1 null polymorphisms is associated with laryngeal cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014 Jul;35(7):6303-9.
 63. Abbasi R, Ramroth H, Becher H, Dietz A, Schmezer P, Popanda O. Laryngeal cancer risk associated with smoking and alcohol consumption is modified by genetic polymorphisms in ERCC5, ERCC6 and RAD23B but not by polymorphisms in five other nucleotide excision repair genes. *Int J Cancer*. 2009 Sep 15;125(6):1431-9.
 64. Seijas-Tamayo R, del Barco-Morillo E, Fernández-Mateos J, Cieza-Borrella C, Adansa Klain JC, Marcos Sánchez RA, Guillén Sacoto MC, González-Sarmiento R, Cruz-Hernández JJ. (2015, Oct). Implicación de polimorfismos en genes reparadores del ADN en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de pacientes diagnosticados de cáncer epidermoide de cabeza y cuello. XV National Spanish Society of Medical Oncology Congress, O57. (Personal communication)
 65. Callender T, el-Naggar AK, Lee MS, Frankenthaler R, Luna MA, Batsakis JG. PRAD-1 (CCND1)/cyclin D1 oncogene amplification in primary head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1994 Jul 1;74(1):152-8.
 66. Ioachim E, Peschos D, Goussia A, Mittari E, Charalabopoulos K, Michael M, Salmas M, Vougiouklakis T, Assimakopoulos D, Agnantis NJ. Expression patterns of cyclins D1, E in laryngeal epithelial lesions: correlation with other cell cycle regulators (p53, pRb, Ki-67 and PCNA) and clinicopathological features. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004 Jun; 23(2):277-83.
 67. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, Forastiere A, Benoit N, Califano JA, Ridge JA, Goodwin J, Kenady D, Saunders J, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2552-61.
 68. Bradford CR, Zhu S, Poore J, Fisher SG, Beals TF, Thoraval D, Hanash SM, Carey TE, Wolf GT. p53 mutation as a prognostic marker in advanced laryngeal carcinoma. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Cooperative Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Jun;123(6):605-9.
 69. Maurizi M, Almadori G, Ferradina G, Distefano M, Romanini ME, Cadoni G, BenedettiPanici P, Paludetti G, Scambia G, Mancuso S. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 1996;74:1253-7.
 70. Nijkamp MM, Span PN, Terhaard CH, Doornaert PA, Langendijk JA, van den Ende PL, de Jong M, van der Kogel AJ, Bussink J, Kaanders JH. Epidermal growth factor receptor expression in laryngeal cancer predicts the effect of hypoxia modification as an additive to accelerated radiotherapy in a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2013 Oct;49(15):3202-9.
 71. Lu B, Li J, Gao Q, Yu W, Yang Q, Li X. Laryngeal cancer risk and common single nucleotide polymorphisms in nucleotide excision repair pathway genes ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5 and XPA. *Gene*. 2014 May 25;542(1):64-8.
-
-

72. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311-28.
 73. Hosford SR, Miller TW. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2014;7:203-15.
 74. Furqan M, Akinleye A, Mukhi N, Mittal V, Chen Y, Liu D. STAT inhibitors for cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2013;6:90.
 75. Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, Danson SJ. The role of JAK/STAT signaling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer.* 2015;113:365-71.
 76. Yu X, Li Z. The role of microRNAs expression in laryngeal cancer. *Oncotarget.* 2015;6:23297-305.
 77. Olivieri F, Albertini MC, Orciani M, Ceka A, Cricca M, Procopio AD, Bonafe M. DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflamm-miRNAs on the stage of inflamm-aging. *Oncotarget.* 2015;6:35509-21.
 78. Zhang SY, Lu ZM, Lin YF, Chen LS, Luo XN, Song XH, Chen SH, Wu YL. 2016. miR-144-3p, a tumor suppressive microRNA targeting ETS-1 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016 Mar 8;7(10):11637-11650.
 79. Guan GF, Zheng Y, Wen LJ, Zhang DJ, Yu DJ, Lu YQ, Zhao Y, Zhang H. Gene expression profiling via bioinformatics analysis reveals biomarkers in laryngeal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep.* 2015 Aug; 2(2):2457-64.
 80. Haapaniemi A, Väisänen J, Atula T, Alho OP, Mäkitie A, Koivunen P. Predictive factors and treatment outcome of laryngeal carcinoma recurrence. *Head Neck.* 2017 Mar;39(3):555-563.
 81. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma – multivariate analysis of prognostic factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy. *Acta Oncol.* 2003;42:771-778.
 82. Hakeem AH, Tubachi J, Pradhan SA. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO₂ laser microsurgery. *Laryngoscope.* 2013;123:1912-1917.
 83. Kitani Y, Kubota A, Furukawa M, Sato K. Prognostic factors for local control in patients receiving radiation therapy for early glottic cancer: anterior commissure involvement and effect of chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:1011-1017.
 84. Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD. Evaluation of local recurrence and second malignancy in patients with T1 and T2 squamous cell carcinoma of the larynx. *Cancer J.* 2004;10:61-66.
 85. Dati in corso di pubblicazione: Spriano G, Rizzotto G, Bertolin A, Mercante G, Schindler A, Crosetti E, Succo G. Open partial surgery for primary and recurrent laryngeal cancer.
 86. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991. pp 1685-90.
 87. Forastiere A, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. 2003. pp 2091-98.
 88. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part A: Early- to intermediate-stage glottic carcinoma. 2016 Apr;E333-40.
 89. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part B: Intermediate and selected advanced stage laryngeal carcinoma. 2016 Apr;E649-57.
-
-

90. Bussi M, Carlevato MT, Ferrario F. Laryngectomy ricostruttiva per il trattamento dei carcinomi squamosi della laringe. *Stato dell'arte. Otorinolaringologia*. 2004 June;54(2):93-101.
 91. Haapaniemi A, Koivunen P, Saarilahti K, et al. Laryngeal cancer in Finland: a 5-year follow-up study of 366 patients. *Head Neck*. 2016;38:36-43.
 92. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258:177-183.
 93. Ritoe SC, Verbeek AL, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Marres HA. Screening for local and regional cancer recurrence in patients curatively treated for laryngeal cancer: definition of a high-risk group and estimation of the lead time. *Head Neck*. 2007;29:431-438.
 94. Francis DO, Yueh B, Weymuller EA Jr, Merati AL. Impact of surveillance on survival after laryngeal cancer in the Medicare population. *Laryngoscope*. 2009;119:2337-2344.
 95. Soudry E, Hadar T, Shvero J, et al. The impact of positive resection margins in partial laryngectomy for advanced laryngeal carcinomas and radiation failures. *Clin Otolaryngol*. 2010;35:402-408.
 96. Nakayama M, Okamoto M, Iwabuchi K, et al. Clinical significance of intraoperative surgical margin study in supracricoid laryngectomy. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38:261-265.
 97. De Vincentiis M, De Virgilio A, Bussu F, Gallus R, Gallo A, Bastanza G, Parrilla C, Greco A, Galli J, Turchetta R, Almadori G, Pagliuca G, Valentini V, Paludetti G. Oncologic results of the surgical salvage of recurrent laryngeal squamous cell carcinoma in a multicentric retrospective series: emerging role of supracricoid partial laryngectomy. *Head Neck*. 2015 Jan;37(1):84-91.
 98. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle J, Wong R, Shaha AR, Shah JP. Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy. *Head Neck*. 2009 Mar;31(3):338-45.
 99. Tattersal MH. Multidisciplinary team meetings: where is the value? *Lancet Oncol*. 2006 Nov;7(11):886-8.
 100. ASCO-ESMO consensus statement on quality cancer care. American Society of Clinical Oncology; European Society for Medical Oncology. *Ann Oncol*. 2006 Jul;17(7):1063-64.
 101. Mark A, Sidhom, Michael G, Poulsen. Multidisciplinary care in oncology: medico-legal implications of group decisions. *The Lancet Oncology*. *Lancet Oncol*. 2006 Nov;7(11):951-4.
 102. 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 November; 143(5): 650-54.
 103. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, Har-El G, Lucente FE. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope*. 1997;107(9 Pt1):1469-75.
 104. Smee RI, De-loyde KJ, Broadley K, Williams JR. Prognostic factors for supraglottic laryngeal carcinoma: importance of the unfit patient. *Head Neck*. 2013;35:949-958.
 105. Cuny F, Meunier A, Heutte N, et al. Laryngeal preservation in ENT oncology. Retrospective series of 246 patients managed in the Caen University Hospital and François Baclesse Cancer Care Center between 1998 and 2008. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132:129-134.
 106. Shibusaki M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Iseki Y, Ikeya T, Sugano K, Hirakawa K. The prognostic significance of the postoperative prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015 Jul 16;15:521.
-
-

107. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer*. 2012 Apr 10;106(8):1439-45.
 108. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980 Oct;69(4):491-7.
 109. Rey-Ferro M, Castaño R, Orozco O, Serna A, Moreno A. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition*. 1997 Oct;13(10):878-81.
 110. Chen KL, Liu YH, Li WY, et al. The prognostic nutritional index predicts survival for patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol* 2015; 94:1389-1400.
 111. Chan AW, Chan SL, Wong GL, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) predicts tumor recurrence of very early/early stage hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:4138-4148.
 112. Jeon HG, Choi DK, Sung HH, et al. Preoperative Prognostic Nutritional Index is a significant predictor of survival in renal cell carcinoma patients undergoing nephrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:321-327.
 113. Hong S, Zhou T, Fang W, et al. The prognostic nutritional index (PNI) predicts overall survival of small-cell lung cancer patients. *Tumour Biol*. 2015;36:3389-3397.
 114. Fu Y, Chen SW, Chen SQ, Ou-Yang D, Liu WW, Song M, Yang AK, Zhang Q. A Preoperative nutritional index for predicting cancer-specific and overall survival in chinese patients with laryngeal cancer: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Ma.
 115. Crosetti E, Caracciolo A, Molteni G, Sprio AE, Berta GN, Presutti L, Succo G. Unravelling the risk factors that underlie laryngeal surgery in elderly. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016 Jun;36(3):185-93.
 116. Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Esthofen MW. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 2002;116(10):831-8.
 117. Pellegrino F. *La comunicazione in medicina*. Milano-Firenze-Napoli: Mediserve S.r.l. Editore; 2006.
 118. Cass. civ. Sez. III, 4 ottobre 2007, n. 21748.
 119. Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ Jr. Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(12):3368-74.
 120. De Souza JA, Kung S, O'Connor J, Yap BJ. Determinants of Patient-centered financial stress in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Oncol Pract*. 2017 Apr;13(4):e310-e318.
 121. Shuman AG, Khan AA, Moyer JS, Prince ME, Fins JJ. When negative rights become positive entitlements: complicity, conscience, and caregiving. *J Clin Ethics*. 2012.
 122. Beudaert M, Houzé S, Piécyk V, Bonnissent V. Hospital care in the home after a laryngectomy. *Rev Infirm*. 2013 Aug-Sep.
 123. Henton M, Gaglio B, Cynkin L, Feuer EJ, Rabin BA. Development, Feasibility, and Small-Scale Implementation of a Web-Based Prognostic Tool-Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Survival Calculator. *JMIR Cancer*. 2017.
-
-

L'ANALISI CRITICA DEI FATTORI PREDITTIVI E DETERMINANTI DELL'INSUCCESSO FUNZIONALE

A. PALUMBO

L'organo laringeo nel suo insieme, come struttura impari e mediana del collo, svolge importantissime funzioni nella routine quotidiana dell'essere umano sia nell'ambito dei rapporti relazionali sia in quello della propria qualità di vita. Quando questa Unità anatomo-funzionale viene interessata da un tumore maligno si apre, per il paziente, uno scenario difficile, nello stesso tempo, per il Clinico, un percorso spesso complesso nell'intento di eradicare il tumore da un lato e di garantire, dall'altro, quella soddisfacente qualità di vita che il paziente stesso richiede.

Ciò ha portato lo Specialista ORL a cercare delle soluzioni alternative alla laringectomia totale che potessero soddisfare tale esigenza. Accanto al progresso farmacologico, in ambito chemioterapico, nonché alle metodiche radioterapiche sempre più sofisticate, l'avvento delle tecniche chirurgiche innovative in ambito di ricostruzione laringea, ha portato ad una drastica riduzione della percentuale delle laringectomie totali a favore di quelle ricostruttive, in modo da risolvere il problema oncologico da un lato e di garantire la conservazione della funzione dall'altro.

È indubbia la validità di questo percorso così come ampiamente documentato in letteratura^{1,2,3} ma è altrettanto vero che la riuscita del fine è estremamente subordinata al rispetto di alcune regole da cui non si può prescindere⁴ perché non tutti i pazienti sono candidabili a questo tipo di chirurgia. E qui assume un ruolo fondamentale la presa in carico del paziente che deve essere studiato da un punto di vista esclusivamente interdisciplinare, perché solo questo percorso consente di ottenere i risultati migliori.

Scopo di questa relazione è quello di dare alcune informazioni sullo stato dell'arte, ponendo l'accento su quelli che sono i fattori predittivi per ottenere un buon risultato funzionale. Non dimentichiamo che la chirurgia oncologica ricostruttiva della laringe nasce proprio per garantire al paziente una sorta di conservazione funzionale d'organo e un eventuale insuccesso comporta una serie di sequele oltreché fisiche anche e soprattutto psicologiche. Da qui la necessità di procedere ad una selezione meticolosa, puntuale e approfondita dei pazienti rispettando alcuni parametri legati al paziente in quanto tale da un lato, alle caratteristiche del tumore dall'altro

passando attraverso una perfetta tecnica chirurgica e nel rispetto dei protocolli riabilitativi finali.

Esistono infatti dei fattori predittivi di un possibile insuccesso funzionale che verranno presi in considerazione mediante un'analisi critica degli stessi.

I fattori di carattere generale legati al paziente che controindicano la chirurgia ricostruttiva si possono sintetizzare in:

- condizioni cardiocircolatorie compromesse,
- condizioni respiratorie compromesse (BPCO severa),
- diabete mellito scompensato,
- condizioni generali scadenti (Karnofsky index < 80%),
- psicopatie,
- patologie neurologiche o neuromuscolari,
- età avanzata⁵?

Il primo punto caratterizzato da situazioni di sofferenza vascolare cronica con difetto di afflusso nei settori periferici comporta un disturbo dei processi di cicatrizzazione necessari per una stabilizzazione della plessia e per la guarigione delle ferite in genere. Infatti se consideriamo le varie fasi del processo cicatrizziale, distinte in

1. emostasi,
2. infiammazione,
3. proliferazione o granulazione,
4. rimodellamento o maturazione,

un difetto di ossigenazione, su base vascolare cronica determina il protrarsi di una di queste fasi con conseguente ostacolo della successiva ritardando così la cicatrizzazione o favorendo processi anomali che si riflettono sulla funzionalità della laringe residua⁶.

È noto che le ferite in aree riccamente vascolarizzate guariscono prima e più facilmente⁷.

Un buon tenore di ossigeno tissutale è necessario nella fase infiammatoria, per l'angiogenesi, l'epitelizzazione e il deposito di matrice extracellulare. Inoltre la trombosi dei vasi, la vasocostrizione (arteriopatie obliteranti)

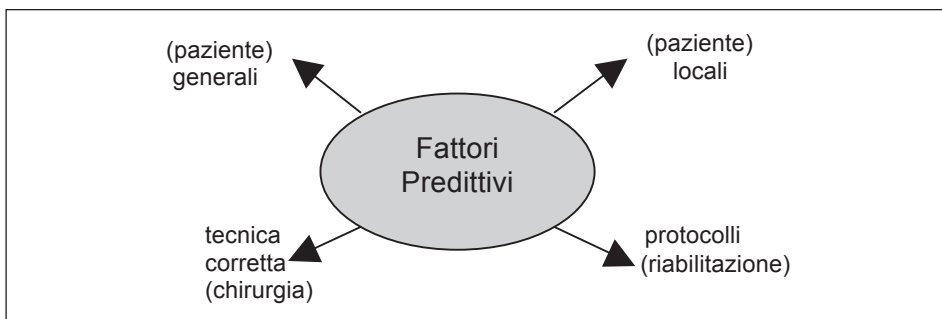


Fig. 1

e l'ipovolemia (cuore polmonare cronico) predispongono alle infezioni e quindi a delle complicanze che compromettono l'outcome funzionale.

Analogamente una **BPCO** di grado severo si traduce in una P^{O_2} bassa con costante bisogno, per il paziente, di ossigenoterapia per almeno 18 ore al giorno. Ciò con una integrità delle VADS. In presenza di una laringe residua post-chirurgica con spazio respiratorio, almeno inizialmente, ridotto a causa dell'edema e del tessuto di granulazione post-operatorio si renderebbe necessario ritardare di molto la decannulazione con inevitabile ripercussione anche sulla deglutizione, senza dimenticare che, in un bronchitico cronico, una eventuale "ab ingestis" potrebbe essere fatale. In più, anche per questa condizione, vanno aggiunte le stesse considerazioni fatte per l'apparato cardiocircolatorio.

Un **diabete mellito** difficile da compensare sia per disordini alimentari imputabili a pazienti disordinati, sia per fenomeni di resistenza insulinica, predispone a complicanze infettive che favoriscono la diastasi della pessa, compresi i processi di guarigione aumentando la degenza media di oltre il 45% con una mortalità perioperatoria superiore del 50% rispetto alla popolazione non diabetica⁸. Sulla base di ciò alcuni Autori propongono uno schema che consente di quantificare, pre-operatoriamente, il grado di rischio di sviluppo di complicanze infettive, in simili categorie di pazienti, al fine di mettere in atto le misure preventive più adeguate a seconda dei casi⁹. Il livello di glicemia, l'epoca di comparsa del diabete, la difficoltà al compenso hanno rappresentato oggetto di studio, specie per quei pazienti da sottoporre a chirurgia oncologica laringea, tanto che esistono numerose Linee Guida relative alla gestione preoperatoria del paziente diabetico grave. Tra esse ricordiamo quelle pubblicate nel 2011 dal National Health Service britannico¹⁰. D'altronde, come fattore predittivo di fallimento chirurgico, basta valutare il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA1c): valori elevati sono indice di cattivo compenso glicemico associato, quasi sempre, a risultati sfavorevoli specie in ambito di chirurgia ricostruttiva.

Così come uno **stato di malnutrizione cronico** in soggetti dediti ad abitudini voluttuarie, difficili da eradicare, senza dubbio incide sui processi di cicatrizzazione in maniera determinante, in condizioni generali scadenti. Si associa sempre un deficit immunitario cronico che sicuramente non giova per un risultato funzionale sperato¹¹. È stata infatti evidenziata una più alta incidenza sia di complicanze minori, come fistole, infezioni locali, ritardo di cicatrizzazione, che di complicanze maggiori, come sepsi e decadimento ulteriore delle condizioni generali, nei pazienti malnutriti dopo chirurgia oncologica maggiore cervicale, rispetto ai pazienti "ben nutriti" che avevano ricevuto un'adeguata integrazione nutrizionale nella fase preoperatoria¹². Una recente indagine multicentrica ha evidenziato che la razionalizzazione, la correzione, l'integrazione nutrizionale nella fase preoperatoria determina una riduzione del 21% dei tempi di ricovero, del 22% dei costi di ricovero e del 7% le probabilità di ri-ospedalizzazione

a trenta giorni, di quei pazienti sottoposti a chirurgia laringea oncologica. Percentuali che salgono vertiginosamente a circa 3 volte nel caso di chirurgia laringea ricostruttiva^{13,14}.

La presenza di **psicopatie** più o meno accentuate pone il Clinico in situazioni di difficile risoluzione. Questo è un altro dei fattori predittivi sul buon andamento delle chirurgie laringee parziali, in quanto è indubbio che un paziente con una neolaringe, di dimensioni ridotte, deve necessariamente collaborare per favorire i processi funzionali che comprendono la fonazione, la respirazione e la deglutizione, interconnesse fra di loro, che rappresentano il momento più importante per raggiungere, con successo, lo scopo principale. Un paziente con una sindrome ansioso-depressiva non potrà mai riuscire ad alimentarsi normalmente coordinandosi con la respirazione, per cui sarebbe perfettamente inutile sottoporre, un paziente simile, a chirurgia ricostruttiva.

Anche **patologie neurologiche** e **neuromuscolari** in genere possono avere ripercussioni sui processi di cicatrizzazione e riepitelizzazione. Specialmente sofferenze cerebellari o comunque con danno assonale impediscono quella coordinazione motoria che sta alla base della riabilitazione post-operatoria. Studi recenti, coadiuvati dalle tecniche di Risonanza Magnetica funzionale, hanno confermato la complessità del controllo neuronale della deglutizione, definendo un vero e proprio “Swallowing neural sensori-motor network” fortemente coordinato, dove differenti aree corticali e strutture tronco-encefaliche sinergizzano per un sicuro ed efficiente trasporto dei liquidi e degli alimenti solidi dalle labbra allo stomaco¹⁵.

Dal punto di vista neuromuscolare, sono stati fatti studi sui muscoli laringei e, in particolare, sui costrittori del faringe¹⁶. A questo livello è stata identificata una sorta di “compartimentazione neuro-muscolare che, va incontro a significative variazioni con l’età. Detti muscoli sono divisi in due strati distinti e funzionalmente separati: lo strato interno “lento” (SIL: Slow Inner Layer), innervato dal nervo glossofaringeo ed uno strato esterno “veloce” (FOL: Fast Outer Layer), innervato dal vago. Questa stratificazione è presente solo nell’uomo e tende a scompaginarsi dopo i 70 anni. Qualunque sofferenza neuro-muscolare accelera tale processo e di questo bisogna tener presente nella programmazione chirurgica.

È noto che con l’avanzare dell’**età** si accompagna un declino progressivo delle funzioni dell’organismo, riducendo le performance fisiche e determinando una condizione di “fragilità” caratterizzata da una ridotta capacità di adattamento alle situazioni “stressanti”^{1,17,18}. Per questo però, esiste una notevole variabilità individuale, anche a parità di età. Per questo motivo il fattore “età” è ancora oggetto di discussione, infatti vi sono alcuni Autori che sconsigliano di effettuare interventi ricostruttivi in pazienti che hanno superato i 70 anni, mentre altri non ritengono che l’età anagrafica sia determinante e danno invece importanza al fattore “aspetto psico-fisico”¹⁹. Infatti, come ampiamente dimostrato, il problema si pone nel caso in cui siano presenti comorbidità importanti come l’ipertensione che interessa

il 45-50% dei soggetti di età > 70 anni, la cardiopatia ischemica (35%), il diabete (12-15%), la BPCO in una percentuale di circa il 9% al di sopra dei 70 anni. Non dimentichiamo che quasi tutti i pazienti con K laringeo sono, o sono stati, fumatori²⁰. Allo stesso tempo numerosi studi hanno dimostrato come al di sopra dei 70 anni sono presenti disturbi cognitivi nel 10-15% dei casi.

In particolare, per la chirurgia della laringe, Peters et al. nel 2011 hanno evidenziato una relazione significativa tra comorbidità e incidenza di complicanze post-operatorie, inficiando il risultato funzionale²¹. In quest'ottica, risulta fondamentale considerare in modo scrupoloso i rischi e i benefici di un determinato intervento proposto, eseguendo un'accurata valutazione preoperatoria. E qui assume un ruolo determinante l'aiuto del Geriatra che, utilizzando il "Comprehensive Geriatric Assessment" (CGA), aiuta lo Specialista ORL, ma il Gruppo Interdisciplinare stesso, ad inquadrare il paziente nel pre-operatorio. Tale procedimento valuta così, in maniera approfondita, la presenza di comorbidità, la loro gravità, lo stato funzionale globale, gli aspetti emotivi e cognitivi, lo stato nutrizionale, le condizioni di fragilità e l'eventuale presenza di vere e proprie sindromi geriatriche¹⁵. In definitiva, l'età in quanto tale non rappresenterebbe una controindicazione assoluta ma è la presenza di quelle comorbidità, tipiche dell'anziano, che pongono un freno alla chirurgia conservativa.

Da tutto ciò nascono alcune considerazioni che è bene puntualizzare. In particolare, visto che la presenza di patologie singole o combinate fra loro e sopra menzionate, aumenta notevolmente il rischio di insuccesso funzionale, una revisione della Letteratura è doverosa nella ricerca di eventuali parametri di misurazione circa la gravità delle stesse comorbidità. Nel corso degli ultimi anni la misurazione delle comorbidità ha rivestito sempre più interesse, portando alla messa a punto di numerose metodologie di misurazione. Già nel 2003 De Groot et al.²² identificavano ben 13 differenti scale utilizzabili per la misurazione della frequenza, ma soprattutto, della gravità delle patologie presenti. Attualmente si possono utilizzare indici più specifici come:

- a. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS),
- b. Charlson Comorbidity Index (CCI),
- c. Kaplan-Feinstein Index (KFI),
- d. Index of Co-Existent Disease (ICED).

Per lo specifico si rimanda ad altro capitolo in quanto esula dalla trattazione in corso. A fianco dei sistemi sopra menzionati, si deve ricordare il sistema ASA, messo a punto dall'American Society of Anesthesiologists, che rappresenta il sistema di classificazione del rischio peri e post-operatorio universalmente più utilizzato. D'altronde alcuni studi hanno evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra la classe ASA e l'insorgenza di complicanze post-operatorie maggiori in pazienti sottoposti a chirurgia oncologica^{23,24}.

Da questa analisi critica dei fattori predittivi di insuccesso funzionale risulta come la decisione di intervenire in modo conservativo viene concepita sulla base di uno screening preoperatorio scrupoloso e a 360° coinvolgendo più figure professionali poiché questo atteggiamento aiuta a limitare gli insuccessi funzionali nella chirurgia ricostruttiva laringea, previa una corretta indicazione formulata in maniera sempre interdisciplinare.

Ma accanto a questi fattori di carattere generale, esistono anche altri fattori legati, sempre al paziente, ma di carattere loco-regionale che meritano di essere comunque menzionati. Si tratta di elementi anatomo-funzionali preesistenti a carico delle strutture del collo che così si possono sintetizzare:

1. presenza di patologia deformante il rachide cervicale,
2. presenza di Reflusso Faringo-Laringeo (LPR),
3. eventuali modificazioni post-attiniche delle VADS.

La **patologia del rachide cervicale** può essere rappresentata dalla esistenza di voluminosi "becchi" somatici in gravi artrosi deformanti del rachide o dalla coesistenza di una Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH)¹⁵. È ovvio infatti che dette situazioni preesistenti non consentiranno al paziente operato una ripresa funzionale adeguata, specie per ciò che concerne la deglutizione poiché i movimenti del collo e gli atteggiamenti flessori e di torsione favorevoli la discesa del bolo in esofago sarebbero fortemente limitati e potrebbero essere causa di insuccesso. Vale la pena quindi studiare il paziente anche da questo punto di vista in modo, eventualmente di intervenire, laddove possibile, anche contestualmente alla chirurgia laringea¹⁵.

Bruno e coll.²⁵ hanno individuato alcuni parametri quantitativi, ricavabili dall'imaging TC ad alta risoluzione, nel preoperatorio, risultati utili nel prevedere la posizione della neolaringe in ambito cervicale dopo interventi di CHEP, con significato prognostico nei riguardi della ripresa funzionale post-operatoria.

Un cenno particolare merita il **LPR** che ha un ruolo determinante nei processi di riparazione tissutale a livello laringeo, specie dopo chirurgia ricostruttiva e la sua influenza negativa in detti processi è stata valutata sia in laboratorio su animali da esperimento sia con studi clinici. In particolare nell'animale, trattato con irrigazione di Hcl a pH 3 e sottoposto a stripping cordale, il processo di guarigione era estremamente ritardato rispetto al gruppo di controllo e caratterizzato da intensa flogosi, erosione epiteliale e tessuto di granulazione, con esiti a distanza che hanno portato alla formazione di tessuto cicatriziale rigido e ampia deposizione di collagene denso²⁶. Parallelamente studi clinici condotti su pazienti operati con patologia da reflusso, confrontati con un gruppo di controllo, hanno ampiamente dimostrato come un LPR grave non trattato ha favorito una serie di complicanze post-operatorie come la diastasi della plessia, la formazione

di fistole salivari o la presenza di un edema aritenoideo imponente che hanno poi inficiato il risultato funzionale²⁷.

Ed è stato anche osservato come il LPR preoperatorio ha un effetto negativo in modo direttamente proporzionale all'entità della complessità dell'intervento eseguito²⁸.

La base fisiopatologica di questi eventi è verosimilmente da attribuire all'immediato riflesso di deglutizione, attivato dal contatto della mucosa con l'acido. Il riflesso deglutitorio evocato possiede, infatti, un'efficacia e una rapidità tali da impedire le microaspirazioni acide nelle vie aeree inferiori e limitare il danno mucosale da contatto a carico delle aree laringee sede di ricostruzione.

Un paziente che ha subito un **trattamento radioterapico preoperatorio** è maggiormente esposto a complicanze e sequele nel post-operatorio rispetto ai pazienti per così dire con collo "vergine". Infatti è noto che la Radioterapia determina una alterazione profonda tissutale e predispone fortemente ad un ritardo nella replicazione delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e cheratinociti e in definitiva un rallentamento del processo di cicatrizzazione che invece è fondamentale si verifichi in modo naturale nella chirurgia ricostruttiva della laringe.

Recenti studi di meta-analisi^{29,30,31} hanno però evidenziato come questo fattore non rappresenti un motivo di esclusione in senso assoluto, ma comunque una situazione di partenza che ha visto un fallimento radioterapico, deve essere sempre tenuta in debita considerazione. Altri Autori, pur essendo favorevoli alla chirurgia ricostruttiva dopo RT, evidenziano l'importanza di eseguire un'accurata selezione dei pazienti anche con l'aiuto dell'imaging ad alta risoluzione in quanto una delle complicanze più frequenti, nelle forme SCL, è la fistola laringotracheocutanea che si può rendere manifesta anche dopo 15 mesi dall'intervento a causa di una condronecrosi post-attinica³.

Vi sono poi dei fattori predittivi di possibile insuccesso funzionale che sono strettamente correlati con l'**esecuzione dell'intervento chirurgico** nelle sue varie espressioni secondo la nuova classificazione HOLS proposta da Rizzotto e Succo nel 2010 e ripresa da altri Autori successivamente³².

Una giusta indicazione ad un tipo di intervento rispetto ad un altro, ma soprattutto ad una corretta tecnica chirurgica in tutti i vari passaggi sono alla base di un buon risultato funzionale. Esula da questa relazione la trattazione dettagliata delle varie tecniche chirurgiche per le quali si rimanda in altri capitoli. È sufficiente ricordare come il fondamento anatomofisiologico di tale chirurgia è rappresentato dall'Unità Crico-Aritenoidea (UCA). Fin dal 1992 Piquet³³ definì tale struttura alla base di tutta la chirurgia ricostruttiva. In particolare già allora si parlava di cartilagine cricoide articolata con una o due cartilagini aritenoidee, che questa articolazione poteva restare funzionale solo nella misura in cui i muscoli crico-aritenoidei posteriori, laterali e interaritenoidei, alcune volte, venissero rispettati con la loro innervazione, la loro vascolarizzazione e una copertura mucosa

eventuale nel caso si dovesse sacrificare una aritenoide. Questa concezione classica è stata poi sostituita da una più attuale proposta da Rizzotto nel 2006³⁴. Comunque sia, la neoglottide deve essere una struttura a 360° nel senso che, come struttura circolare, si compone di una porzione posteriore di 180° rappresentata da almeno un'UCA funzionante, da una porzione anteriore, sempre di 180° rappresentata dalla base lingua eventualmente raddoppiata dal residuo dell'epiglottide sovraioidea. La competenza funzionale di questo "anello" deriverà non solo dall'integrità anatomico-funzionale di ogni suo costituente, ma, in misura ugualmente determinante, dalla giustapposizione della metà anteriore con quella posteriore. Ecco perché l'elemento "posizione" è il secondo requisito di una UCA ottimale. Queste considerazioni portano, ancora una volta, a considerare il carrefour aerodigestivo come un'entità funzionale integrata ad innervazione sensitivo-motoria glosso-faringea e vagale sinergica. Sul piano pratico ciò si traduce nella necessità di un rispetto chirurgico di tutte quelle strutture non coinvolte nel processo neoplastico, rispetto che deve essere mucosale, muscolare, nervoso e vascolare. E proprio sulla base di questi elementi si fonda il successo della chirurgia conservativa funzionale della laringe¹⁵.

L'ultimo aspetto che merita di essere menzionato è quello relativo alla **riabilitazione post-operatoria** che rappresenta un momento importantissimo per la ripresa funzionale.

Ultimamente si sta insistendo molto sulla decannulazione precoce e comunque sulla eliminazione della cuffia già in 2a giornata, in quanto la presenza della stessa impedisce il riflesso della tosse e la stessa presenza della cannula in sede blocca la neolaringe e non ne consente le escursioni sia in fonazione che durante la deglutizione. Gli esercizi fonatori devono cominciare in 2a giornata e quelli deglutitori in 4-5a giornata avendo anche il coraggio di rimuovere il sondino naso-gastrico precocemente. È ovvio che il tutto deve essere seguito dal Medico di Reparto insieme alla Logopedista senza trascurare la figura dei "care givers" in genere che comunque devono affiancare il paziente in tutto il suo percorso riabilitativo.

È del tutto evidente che laddove manca una organizzazione di questo tipo la possibilità di avere un risultato finale deludente è molto elevata, peggio ancora lasciando, nell'immediato post-operatorio, il paziente abbandonato a se stesso.

Da queste considerazioni e dall'analisi critica dei vari fattori che entrano in gioco nella chirurgia ricostruttiva oncologica laringea, si può dedurre che la selezione dei pazienti candidabili alla conservazione funzionale d'organo, è tutt'altro che semplice, nel rispetto di una condizione anatomico-funzionale che caratterizza una neolaringe "a minima".

Solo un approccio interdisciplinare ragionato porta ai risultati funzionali ottenuti da alcuni autori con percentuali molto elevate^{35,36}.

Bibliografia

1. Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, Succo G. Subtotal laryngectomy: outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(6):1635-1646.
 2. Farrag TY, Koch WM, Cummings CW, Goldenberg D, Abou-Jaoude PM, Califano JA, et al. Supracricoid laryngectomy outcomes: the Johns Hopkins experience. *The Laryngoscope*. 2007;117(1):129-132.
 3. Akbas Y, Demireller A. Oncologic and functional results of supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;132(5):783-787.
 4. Luna-Ortiz K, Aguilar-Melchor JM, Kon-Jara FX. Critical points for success in supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. *Cirugia y cirujanos*. 2002;71(5):391-396.
 5. Schindler A, Favero E, Capaccio P, Albera R, Cavalot AL, Ottaviani F. Supracricoid laryngectomy: Age influence on long-term functional results. *The Laryngoscope*. 2009;119(6):1218-1225.
 6. Oliveira GV, Chinkes D, Mitchell C, Oliveras G, Hawkins HK, Herndon DN. Objective assessment of burn scar vascularity, erythema, pliability, thickness, and planimetry. *Dermatologic Surgery*. 2005;31(1):48-58.
 7. F. Scasso. Complicanze e sequele nella chirurgia del collo. *Relazione Ufficiale Aggiornamento AOOI*. 2014. p 71-82.
 8. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes care*. 2009;32(6):1119-1131.
 9. Schwartz SR, Yueh B, Maynard C, Daley J, Henderson W, Khuri SF. Predictors of wound complications after laryngectomy: a study of over 2000 patients. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2004;131(1):61-68.
 10. Dhataria K, Flanagan D, Hilton L, Kilvert A, Levy N, Rayman G, Watson B. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards. *Diabet Med*. 2011;20:420-33.
 11. Piemonte M. *Fisiopatologia della deglutizione*. *Relazione Ufficiale XIV Giornate Italiane di Otoneurologia, Senigallia 1997*. Milano: Formenti Ed; 1997.
 12. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clinical nutrition*. 2006;25(2):224-244.
 13. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'connor O, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *British Journal of Surgery*. 2004;91(8):983-990.
 14. Viti C. *L'alimentazione clinica del paziente ORL*. *Quaderno di Aggiornamento AOOI*. 2014.
 15. Cunsolo EM. *Anatomo Fisiologia della laringe operata*. *Relazione Ufficiale XCVII Congresso Nazionale SIO, Riccione 2010*.
 16. Mu L, Sanders I. Neuromuscular specializations within human pharyngeal constrictor muscles. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2007;116(8):604-617.
 17. Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva anestesologica*. 2011;77(6):637.
-
-

18. Abete P, Testa G, Della Morte D, Mazzella F, Galizia G, D'Ambrosio D, et al. Comorbidity in the elderly: epidemiology and clinical features [La comorbidità nell'anziano: Epidemiologia e caratteristiche cliniche]. *Giornale di gerontologia*. 2004;52(5):267-272.
 19. Peters TT, van Dijk BA, Roodenburg JL, van der Laan BF, Halmos GB. Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(3):963-970.
 20. Peters TT, van der Laan BF, Plaat BE, Wedman J, Langendijk JA, Halmos GB. The impact of comorbidity on treatment-related side effects in older patients with laryngeal cancer. *Oral oncology*. 2011;47(1):56-61.
 21. Harris S, Jonson B. Lung function before and after laryngectomy. *Acta oto-laryngologica*. 1974;78(1-6):287-294.
 22. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(3):221-229.
 23. Sanabria A, Carvalho AL, Melo RL, Magrin J, Ikeda MK, Vartanian JG, et al. Predictive factors for complications in elderly patients who underwent head and neck oncologic surgery. *Head & neck*. 2008;30(2):170-177.
 24. Ferrier MB, Spuesens EB, Le Cessie S, de Jong RJB. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2005;131(1):27-32.
 25. Bruno E, Napolitano B, Sciuto F, Giordani E, Garaci FG, Floris R, et al. Variations of neck structures after supracricoid partial laryngectomy: a multislice computed tomography evaluation. *ORL*. 2007;69(5):265-270.
 26. Roh JL, Yoon YH. Effect of acid and pepsin on glottic wound healing: a simulated reflux model. *Archives of Otolaryngology –Head & Neck Surgery*. 2006;132(9):995-1000.
 27. Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, Katotomichelakis M, Riga M, Danielidis V. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009;266(2):253-259.
 28. Carron JD, Greinwald JH, Oberman JP, Werner AL, Derkay CS. Simulated reflux and laryngotracheal reconstruction: a rabbit model. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2001;127(5):576-580.
 29. Leone CA, Capasso P, Topazio D, Russo G. Supracricoid laryngectomy for recurrent laryngeal cancer after chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2016;36(6):439.
 30. Luna-Ortiz K, Pasche P, Tamez-Velarde M, Villavicencio-Valencia V. Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopiglottopexy in patients with radiation therapy failure. *World journal of surgical oncology*. 2009;7(1):101.
 31. Marchese-ragona R, Marioni G, Chiarello G, Staffieri A, Pastore A. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy for recurrence of early-stage glottic carcinoma after irradiation. Long-term oncological and functional results. *Acta oto-laryngologica*. 2005;125(1):91-95.
 32. Wierzbicka M, Leszczyńska M, Szyfter W. Re-evaluation of 191 larynx cancer surgeries according to the Open Partial Horizontal Laryngectomies classification proposed by European Laryngological Society working committee in 2014. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*. 2013;68(6):281-286.
 33. Piquet JJ, Chevalier D, Lacau-StGuily J. After glottic, supra-glottic, glosso-sus-glottic and hemipharyngolaryngeal horizontal excision. Rehabilitation of the voice and swallowing after partial or total surgery of the larynx. *French Society of Oto-Rhino-Laryngology and Cervico-Facial Pathology*. Paris: Arentte; 1992. p 173-92.
-
-

34. Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, Pazziaia T. Subtotal laryngectomy with tracheo-hyoidopexy: a possible alternative to total laryngectomy. *The Laryngoscope*. 2006;116(10):1907-1917.
 35. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, Lucioni M, Arrigoni G, Panetta V, et al. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, part B: intermediate and selected advanced stage laryngeal carcinoma. *Head & neck*. 2016;38(S1).
 36. de Vincentiis M, Minni A, Gallo A, Di Nardo A. Supracricoid partial laryngectomies: oncologic and functional results. *Head & neck*. 1998;20(6):504-509.
-

LE SEDI DI RECIDIVA SU T ED N

M. SIMONE, E. VESPERINI,
D. TASSONE, C. VITI, A. CAMAIONI

INTRODUZIONE

Il chirurgo oncologo ORL da sempre ha dovuto affrontare il grosso problema della *mutilazione chirurgica* che il suo operato comporta.

Il distretto testa-collo è, infatti, un concentrato di organi e sistemi essenziali tanto per le funzioni basilari dell'organismo, come respirare o mangiare, quanto per quelle più "elevate" che sottendono alla vita sociale.

Basti pensare che il distretto ospita l'organo uditivo, quello olfattorio e l'organo deputato alla produzione della voce, la laringe.

È del 1897 il primo report di una laringectomia totale effettuata dal dr. William Wotkyns Seymour di New York.¹

Da allora molti sono stati i chirurghi che si sono cimentati in questo tipo di intervento, affinandolo e rendendolo più sicuro.

Bisognerà però aspettare la metà degli anni '90 per vedere la nascita di un primo intervento di laringectomia "parziale" efficace (vari tentativi erano in effetti stati già effettuati ma con risultati non brillanti). È del 1947, infatti, il report di una laringectomia sopraglottica effettuata dal Alonso e che lo stesso autore pubblicherà nel 1951.²

I successivi studi anatomici sull'organo laringeo permisero nel 1959 a Majer e Rider (tecnica perfezionata nel 1974 da Piquet, Desault e Decroix) e nel 1971 ad Alajmo, Labayle e Bismut di perfezionare altri interventi parziali laringei, rispettivamente la crico-ioido-epiglottopessia e la crico-ioidopessia, che sono sostanzialmente arrivati invariati ai nostri giorni.

Nel 2006 infine i colleghi di Vittorio Veneto e Torino, riprendendo i lavori di Serafini del 1970, hanno perfezionato un ulteriore intervento parziale laringeo estendendo il concetto alla base della riuscita degli interventi sopracricoidei (l'unità crico-aritenoidea) e sviluppando la tracheo-ioido(epiglott)-pessia.

Nuovo impulso alla chirurgia parziale della laringe si deve all'introduzione del laser CO₂ agli inizi degli anni '70 ad opera della scuola di Boston, dei quali Strong fu uno dei più illustri interpreti.³

Negli anni successivi i buoni risultati oncologici favorirono la rapida diffusione della tecnologia che trovò nelle scuole europee nuova spinta, in particolare per l'ampliamento delle indicazioni chirurgiche.

Furono infatti Motta⁴ in Italia, Freche⁵ in Francia e soprattutto Steiner^{6,7} in Germania i più accesi sostenitori di quella che in seguito verrà chiamata *trans-oral laser surgery* (TOLS).

Se da un lato tutte queste procedure hanno reso l'intervento più accettabile per il paziente, dall'altro hanno sicuramente complicato non poco la vita del chirurgo testa-collo.

Quest'ultimo si trova oggi a dover affrontare una neoplasia laringea non più scegliendo la "semplice" via della *laryngectomy totale* come unica alternativa, ma dovendo stabilire, in base a propria esperienza e workup clinico preoperatorio (alle volte anche particolarmente complesso), quale e se sia possibile la realizzazione di un intervento meno mutilante.

Poiché l'aumento di complessità della procedura, sia pre- che intraoperatoria, rende più probabile le eventuali recidive risulta ormai doveroso per il chirurgo oncologo testa-collo conoscere le zone più a rischio. Questo in modo da poter "prevenire" e soprattutto intercettare le eventuali recidive che dovessero verificarsi.

In questo capitolo cercheremo di esporre i punti più critici di ogni procedura chirurgica laringea in ordine crescente di complessità; infine tratteremo anche l'argomento delle recidive regionali.

RECIDIVE SU T

Le cordectomie

L'utilizzo del laser CO₂ in laringologia è ormai ampiamente validato e confermato dalla letteratura nazionale ed internazionale.

Basti ricordare che le casistiche più recenti e di dimensioni più consistenti riportano percentuali di Controllo Locale e di Preservazione Laringea rispettivamente superiori al 90% e 95% nei T1a ed all'80% e 90% nei T1b; al contrario nei carcinomi T2 si ottengono risultati vicini all'80% per il controllo locale ed al 90% per la preservazione d'organo.

Nonostante questi risultati brillanti la chirurgia con laser CO₂ presenta nel **coinvolgimento della commissura anteriore** il suo tallone d'Achille.

Come dimostrato da molti autori, ed in particolare dal gruppo di Steiner⁸, il coinvolgimento commissurale comporta una riduzione significativa del controllo locale e della preservazione d'organo.

Studi anatomici⁹ hanno dimostrato al livello commissurale la presenza di *locus minoris resistentiae* per la progressione tumorale dovuti in particolare a:

- mancanza del pericondrio interno all'inserzione del legamento vocale,
- estensione delle fibre del legamento vocale all'interno della cartilagine tiroidea,
- connessione fra vasi linfatici ed ematici intra- ed extratiroidi.

Poiché il laser CO₂ non ha buona capacità penetrante all'interno di cartilagine ed osso ne risulta un aumento delle possibilità di residui di malattia nella regione.

La situazione è complicata anche dal fatto che la diagnosi di coinvolgimento della commissura anteriore è particolarmente complessa sia endoscopicamente che con imaging, nonostante l'aiuto tecnologico^{10,11}.

Ultimo importante elemento, non spesso considerato, è la difficoltà all'esposizione commissurale laringea durante la procedura di microlaringoscopia dovuta solitamente a particolari conformazioni anatomiche del paziente. Ne deriva che, anche in casi teoricamente passibili di completa rimozione tumorale con laser, la stessa possa risultare incompleta, seppure microscopicamente, al livello commissurale.

Al contrario il gruppo di Peretti e collaboratori, in un articolo del 2004, testando su 322 casi di Tis-T1-T2 glottici trattati con laser CO₂ molteplici variabili, non rileva significatività statistica per il coinvolgimento commissurale.

Gli autori riportano, infatti, per l'analisi univariata significatività esclusiva del *grado di T* e dell'*estensione laterale* del tumore e per l'analisi multivariata esclusivamente dell'*estensione laterale* del tumore (vedi tab. 1 e 2: in grigio risultati statisticamente significativi)¹².

Gli autori reputano, infatti, **l'invasione dello spazio paraglottico** (frequente in particolare quando il tumore invada il tetto del ventricolo) più importante quale sede di eventuale recidiva rispetto alla commissura anteriore.

È questo uno spazio pieno di grasso e vasi che si trova medialmente alla cartilagine tiroidea e lateralmente al muscolo cordale (tiroaritenoidico) al livello glottico ed al cono elastico al livello sopraglottico.

È uno spazio molto rilevante, in particolare nelle diffusioni tumorali verso l'alto ed anteriormente nello spazio pre-epiglottico e, soprattutto, per possibili estrinsecazioni extralaringee.

Bisogna anche notare, ad onore del vero, che l'invasione di questo spazio è difficile in tumori T1-T2 e soprattutto che normalmente l'invasione dello spazio paraglottico laterale rende la corda molto meno mobile se non francamente fissa, condizione che controindica di per sé la cordectomia. È quindi molto difficile trovarsi nella situazione limite di un'invasione microscopica dello spazio, non rilevabile clinicamente, e dovuta ad uno scorrimento del tumore sulla faccia superiore della corda fino a raggiungere il fondo ed il tetto del ventricolo del Morgagni.

Tenuto conto di queste difficoltà interpretative emerse dall'analisi della letteratura, è nostra convinzione che in qualsiasi caso di coinvolgimento non superficiale della commissura, anche solo dubbio, sia preferibile utilizzare la RT come trattamento primario; in particolare se questa condizione è associata ad anatomia sfavorevole (es. laringe "stretta", ridotta distanza tra apertura buccale ed aditus laringeo, etc.) che può complicare l'esposizione della commissura durante la microlaringoscopia.

È, inoltre, da preferire una chirurgia parziale più demolitiva (laringectomie ricostruttive) o il trattamento RT anche nei casi in cui il tumore sembri sconfinare verso il tetto del ventricolo, con possibile coinvolgimento dello spazio paraglottico laterale.

TABLE 1 – Local control by endoscopic excision (Log-Rank Test)			
<i>Variable</i>	<i>n° of patients</i>	<i>Estimated 5-year survival rate</i>	<i>p</i>
pT category			.0001*
Tis	37	88.4%	
Tt	246	93.1%	
T2	39	73.2%	
Degree of differentiation			.6
Tis-Gs	295	91.1%	
G3	27	37.4%	
Lateral Extension			.0005*
None	241	92.1%	
Involvement of floor of ventricle	57	94.6%	
Involvement of roof of ventricle and/or false cord	24	63.9%	
Craniocaudal extension			.5
None	249	91.3%	
Involvement of anterior commissure	58	88.3%	
Involvement of subglottis of supracommissural region	15	92.9%	
Vocal cord mobility			.5
Normal	307	91.1%	
Reduced	15	86.7%	
Vocalis muscle infiltration			.2
No	292	91.7%	
Yes	30	82,4%	
Involvement of surgical margin			.3
No	174		
Yes	143		
Endoscopic re-treatment			.3
No	274		
Yes	43		
Type of cordectomy			.3
Type I	22		
Type II	62		
Type III	90		
Type IV	53		
Type V	95		

Tab. 1: Rieditata da: Peretti, et al. Analysis of recurrences in 322 Tis, T1, or T2 glottic carcinomas treated by carbon dioxide laser. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004 Nov;113(11):853-8.

TABLE 2 - Local control with endoscopic excision (multivariate Cox model)			
<i>Variable</i>	<i>Hazard risk ratio</i>	<i>95% confidence interval</i>	<i>p</i>
Lateral extention			
Involvement of floor of ventricle VS no lateral extention	0.53	0.16-1.81	.3
Involvement of roof of ventricle and/or false cord VS no lateral extention	4	1.71-9.35	.01
Craniocaudal extention			
Involvement of anterior commissure VS no cranio-caudal extention	1,47	0.64-3.35	.4
Involvement of subglottis and/or supracommissural region VS no cranio-caudal extention	0.35	0.04-2.92	.3
Vocal cord mobility	0.68	0.12-3.82	.7
Vocali muscle infiltration	1.12	0.42-3.89	.7
Neoplastic involvement of surgical margins	0.6	0.28-1.32	.21
Endoscopic re-treatment	1.94	0.81-4.66	.1
Six covariate: $X^2 = 9.53$ with 2 degree of freedom; $p < 0.5$			

Tab. 2: Rieditata da: Peretti, et al. Analysis of recurrences in 322 Tis, T1, or T2 glottic carcinomas treated by carbon dioxide laser. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004 Nov;113(11):853-8.

Le laringectomie ricostruttive

Le laringectomie ricostruttive furono introdotte a metà inoltrata degli anni '70 perfezionando il concetto di quella che solo più recentemente sarà chiamata "unità crico-aritenoidea".

Questo tipo di interventi, infatti, riesce nel suo intento *funzionale* esclusivamente laddove si conservi una buona motilità di almeno una aritenoide residua unita ad una buona motilità e massa della base linguale. Il paziente impara nuovamente a deglutire ponendo in adduzione ed anteroposizione forzata l'aritenoide e retroposizionando la base lingua ad occludere le vie respiratorie durante gli atti deglutitori.

La resezione corre lungo una linea passante per il margine superiore della cricoide ed al davanti del margine anteriore dell'aritenoide (fig. 1) ed in alto a svuotare lo spazio preepiglottico conservando o meno la porzione sopraioidea della epiglottide e l'osso ioide.

Le indicazioni standard per questo tipo di intervento sono rappresentate da tumori T2 della laringe (sia glottici che sovraglottici) senza coinvolgimento sottoglottico.

In realtà nel tempo le indicazioni si sono "allargate" a comprendere modiche (fino a 1 cm) estensioni sottoglottiche superficiali ed iniziali T3 della laringe per interessamento dello spazio paraglottico o preepiglottico.

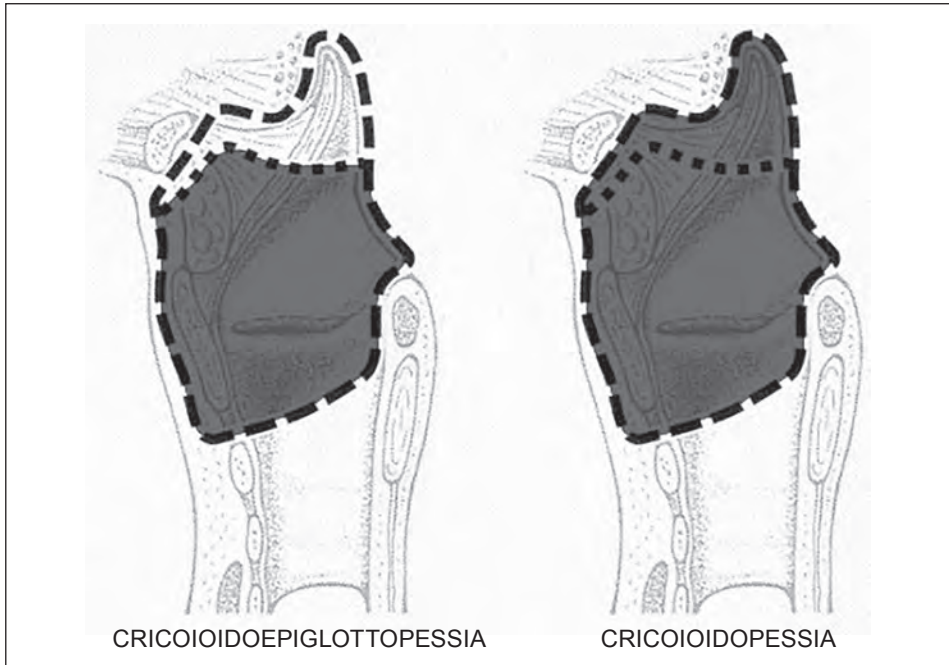


Fig. 1: Parte di laringe asportata durante le laringectomie ricostruttive (CHEP e CHP).

Proprio queste ultime sono probabilmente più a rischio di recidiva post-operatoria.

Lo *spazio paraglottico*, descritto per la prima volta da Tucker e Smith nel 1962, è uno spazio virtuale, ripieno di tessuto lasso e strutture muscolari e vascoloneurali, compreso fra la cartilagine tiroidea e membrana quadrangolare (spazio paraglottico superiore) o cono elastico (spazio paraglottico inferiore). Antero-superiormente questo spazio comunica con lo spazio pre-epiglottico (fig. 2¹³ e 3¹⁴).

Lo spazio paraglottico presenta dei confini molto *labili*. In particolare antero-inferiormente comunica con lo spazio extralaringeo anteriore, inferomedialmente si imbricca nel muscolo tiroaritenoidico e posteriormente prende contatti con la mucosa del seno piriforme e con l'articolazione cricoaritenoidica.

Per definizione gli interventi sopracricoidici asportano in blocco lo spazio paraglottico, ma la vicinanza alle suddette strutture e la "relativa" difficoltà di valutazione dell'effettiva invasione dello spazio, sia clinicamente che radiologicamente (la TC e la RMN risultano sensibili circa all'85%), portano ad un aumento delle recidive post-chirurgiche.

De Vincentiis e collaboratori in un lavoro del 1998 riportano proprio che l'invasione dello spazio paraglottico, in particolare posteriore con riscontro di fissazione cordale ed assente motilità residua aritenoidica, mostra un netto aumento delle recidive post-operatorie.¹⁵

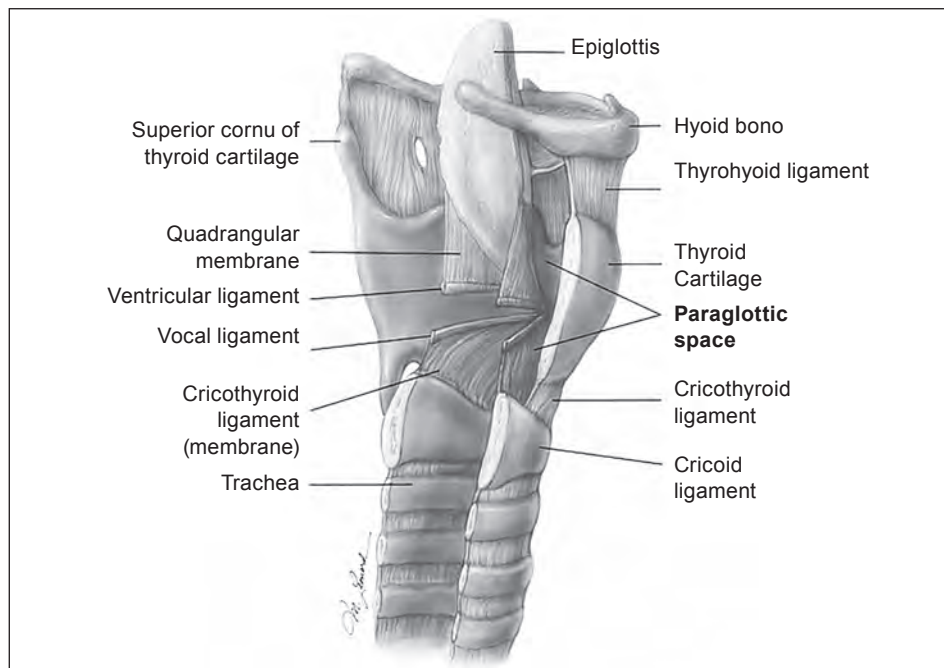


Fig. 2: Spaccato della laringe con evidenziato lo spazio paraglottico.

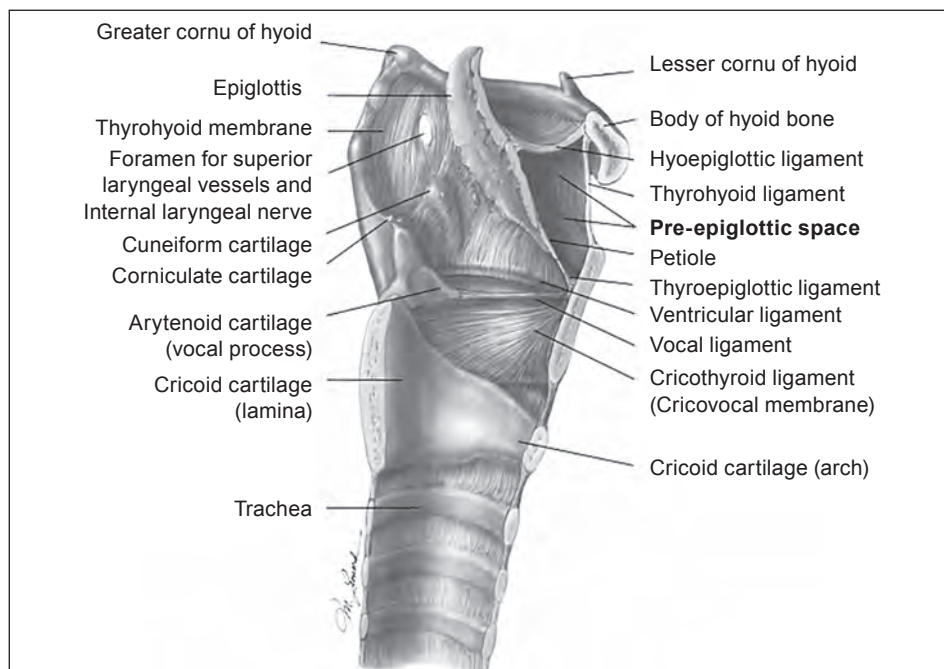


Fig. 3: Spaccato della laringe con evidenziato lo spazio preepiglottico.

Nella loro casistica gli autori riportano 9 recidive di cui 8 per T: 3 in regione ipofaringea, 2 in area peristomale, 1 al livello cricoaritenoidico ed 1 in regione paraglottica.

Alcuni autori come ad esempio Olofsson in studi istologici datati ma sempre attuali hanno dimostrato che le cellule tumorali possono scorrere lungo le aponeurosi muscolari e le fibre collagene e questo renderebbe conto dell'aumento di recidive.¹⁶

Anche più banalmente noi crediamo che la difficile valutazione preoperatoria dello spazio paraglottico possa portare ad una sottostima del T che risulta in una *microscopica estensione extralaringea*, e, soprattutto, alla possibile *persistenza di microfoci tumorali* che hanno superato il limite inferiore di resezione chirurgica (margine superiore della cricoide).

Sebbene invasioni dello spazio paraglottico superiore pongano il chirurgo in maggiore sicurezza (in genere superiormente lo spazio paraglottico è di dimensioni più generose e viene esciso completamente nelle sopracricoidie) bisogna comunque tenere presente che la resistenza offerta dalle strutture presenti in questa regione è molto modesta (al contrario di quella offerta dalle strutture di confine). Ciò può comportare uno *scorrimento*, anche non macroscopico, del tumore nello spazio stesso con infiltrazione della zona paraglottica inferiore fino al suddetto margine cricoideo o, peggio, verso la mucosa del seno piriforme che confina posteriormente con questi spazi.

Va da sé che durante il follow-up di pazienti trattati con laringectomia ricostruttiva, in particolare se stadiati come T3 per invasione dello spazio paraglottico, il chirurgo ORL debba prestare particolare attenzione allo studio della regione pericricoidica ed ipofaringea.

Sarà indispensabile, durante la laringoscopia prestare la massima attenzione alle eventuali formazioni o bombature presenti sul margine cricoideo, così come eventuali peggioramenti della deglutizione nel seno piriforme omolaterale alla pregressa lesione.

In quest'ultimo caso bisogna porre attenzione anche ai segni indiretti (es. ristagno salivare nel seno piriforme) poiché può essere possibile che il paziente non accusi particolare differenze nella deglutizione sia per impairment già presente dopo l'intervento sia per il maggiore utilizzo del seno piriforme sano controlaterale.

Anche l'invasione dello *spazio pre-epiglottico* comporta problematiche simili, sebbene più contenute. Quest'ultimo è sempre uno spazio repleto di tessuto grasso e vascoloneurale compreso fra la cartilagine epiglottide (posteroinferiormente), l'osso ioide ed i legamenti fra questo e l'epiglottide (superiormente) e la membrana io-tiroidea (anteriormente).

Lo spazio comunica inferiormente con i due spazi paraglottici superiori.

L'invasione massiva di tale spazio, sebbene di principio non controindichi le chirurgie sopracricoidie, deve mettere in guardia il chirurgo ORL. Infatti durante la procedura bisogna valutare con attenzione le estensioni in particolare in regione supero-laterale per la possibile via di fuga attraverso la membrana tiro-ioidea rappresentata dal peduncolo laringeo superiore.

Ancor più importante risulterà il follow-up post-operatorio in quanto l'invasione di tale spazio si è rivelata essere fattore di rischio importante per una positività linfonodale e pertanto nei pazienti stadati T3 per invasione dello spazio preepiglottico bisogna essere molto attenti alle recidive regionali.¹⁷

Le tracheo(ioido)epiglottopessie

Riprendendo gli studi condotti dal prof. Serafini negli anni '70, la scuola di Vittorio Veneto e dell'Università di Torino ha perfezionato una tecnica che consente di allargare l'estensione a gran parte della cricoide, eseguendo la pessia tra trachea ed osso ioide.¹⁸

La tracheo-ioido(epiglott)-pessia (fig. 4, 5) si basa, come per le laringectomie sopracricoidee, sempre sulla buona funzionalità della unità crico-aritenoidea residua (in questo caso l'aritenoido e la porzione di castone cricoideo sottostante) ed, in particolare per questo tipo di procedura, anche di un buon effetto massa e buona motilità della base linguale.

In uno studio del 2012 gli autori mostrano, su circa 70 casi di laringectomie sopratracheali, l'efficacia della tecnica sia dal punto di vista oncologico (ottenendo a 5 aa di FU una OS di 80% e DFS di 72,9%) che funzionale.¹⁹

La procedura concettualmente rende il chirurgo ORL più sicuro nelle invasioni dello spazio paraglottico che si portano inferiormente verso il margine superiore cricoideo, bisogna però considerare che le microestensioni extralaringee così come le possibili invasioni della mucosa del seno piriforme sono sempre possibili.

Pertanto dopo aver eseguito una tracheoioido(epiglott)pessia il chirurgo ORL deve, nel follow-up, prestare attenzione alle recidive peristomali (dovute essenzialmente alle estensioni extralaringee o alla colonizzazione dei linfonodi paratracheali) ed alle recidive ipofaringee come già indicato per le chirurgie sopracricoidee.

RECIDIVE SU N

Il riscontro di metastasi linfonodali ha un impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti con tumore della laringe. L'adeguato approccio chirurgico ha un ruolo importante nello staging di tale patologia oncologica e nel determinare la prognosi.²⁰

Nei pazienti con carcinoma squamoso della laringe cN+, l'obiettivo del trattamento chirurgico consiste nell'asportazione radicale del tumore primitivo associata a svuotamento laterocervicale dei livelli interessati. Rimane invece controverso il trattamento dei colli cN0 poiché non tutti gli autori concordano sullo svuotamento selettivo di principio dei livelli II-III-IV per le possibili complicanze.

Ciò è vero soprattutto quando si comprenda nello svuotamento il IV livello (*lesione del dotto toracico o del n. frenico*), pertanto alcuni autori hanno riconsiderato la necessità di includere negli svuotamenti di principio anche questo livello in caso di tumori T3/T4 N0.

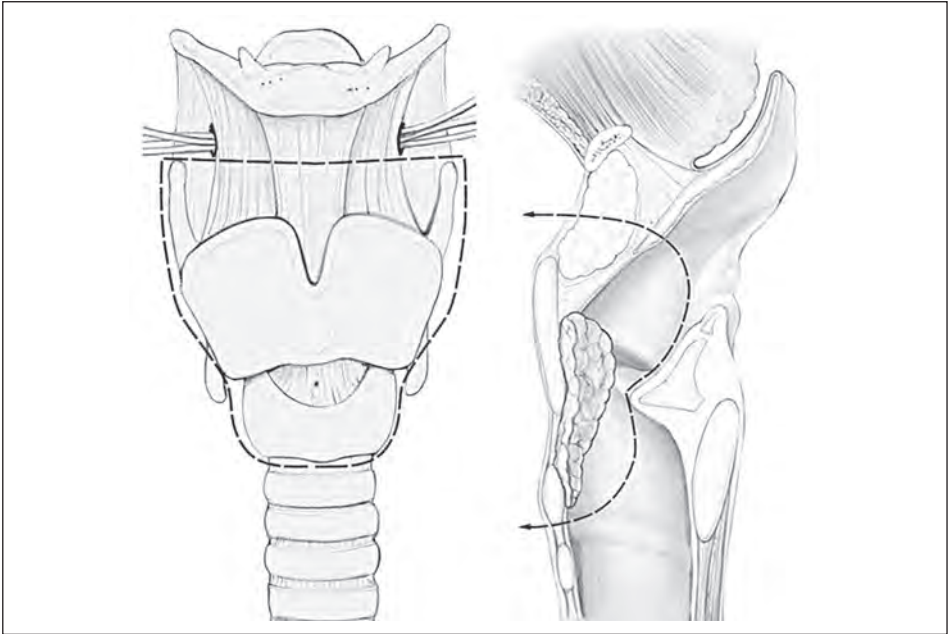


Fig. 4: Linee di incisione e regioni laringee asportate durante l'intervento di Tracheo-epiglottomia.

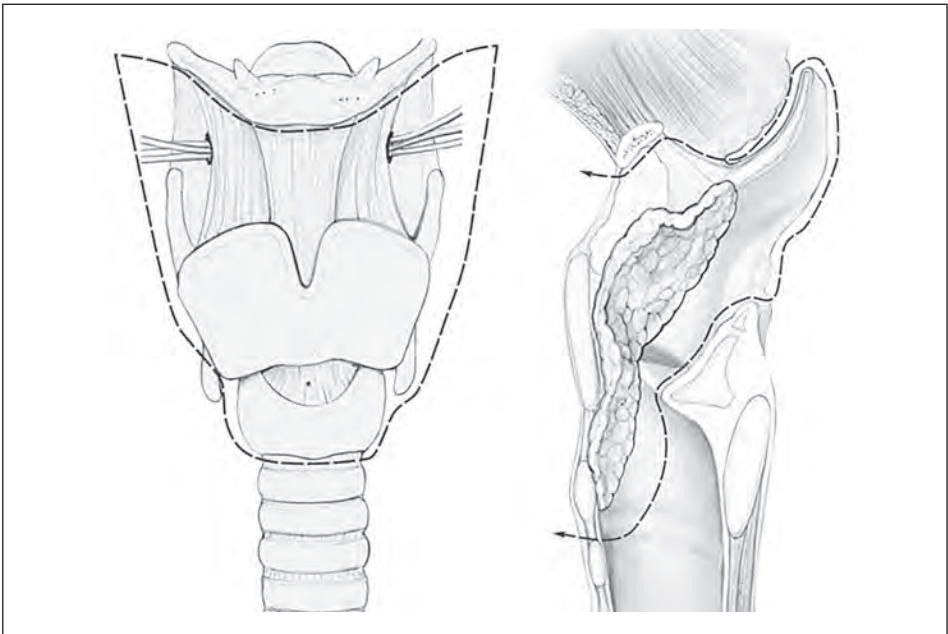


Fig. 5: Linee di incisione e regioni laringee asportate durante l'intervento di Tracheo-epiglottomia.

In un lavoro del 2014 su una casistica di 77 pazienti stadiati cT3-4 cN0 e trattati con svuotamento laterocervicale bilaterale selettivo dei livelli II-IV, ad esempio, alcuni autori riportano una positività di metastasi linfonodali di circa il 4% al IV livello solo in casi T4.

Gli autori pertanto concludono che di principio, nei colli cN0, questo livello potrebbe non essere incluso nello svuotamento.²¹

cN0

Un appropriato trattamento di N è determinato dallo stadio del T e dalla sede e condizioni dei linfonodi alla diagnosi. In caso di cN0 la sede di metastasi occulte o di recidiva linfonodale è comunque legata al sito primario del tumore.

TUMORI GLOTTICI

Nei tumori glottici il coinvolgimento linfonodale è raro e limitato per la particolare carenza di drenaggio linfatico a tale livello.

In studi su tumori glottici T1-2 N0 con casistiche non inferiori ai 200 pazienti numerosi autori hanno riportato recidive linfonodali nel follow-up inferiori al 3%.

In un lavoro su 200 pazienti con T2 N0 trattati con sola radioterapia su tumore primitivo, la recidiva linfonodale è stata calcolata in circa il 4%.²²⁻²⁴

Un gruppo di autori danesi in un lavoro del 2002 su più di 800 casi di cancro laringeo di cui oltre il 50% in stadio I e II, riporta che la probabilità di recidiva linfonodale non sembra variare in caso di inclusione dei linfonodi laterocervicali nel trattamento radiante. Gli stessi autori hanno riportato che il tasso di recidiva laterocervicale fosse più alto nei tumori che determinano ipomotilità della corda vocale (T2b).²⁵

Nei casi di T1 e T2, pertanto, non c'è indicazione allo svuotamento laterocervicale di routine, anche se andrebbe considerato in quei casi T2 con impegno sovraglottico, sottoglottico o ipomobilità cordale.

Se il paziente fosse avviato, invece, ad un trattamento radioterapico primario, e si verificasse in seguito un fallimento su T, il rischio correlato di recidiva a livello linfonodale si aggira intorno al 20%, con indicazione chirurgica sia sul collo, che sulla recidiva locale.²⁶

Anche per i tumori glottici avanzati (T3-4), proprio a causa dell'invasione degli spazi paraglottico e pre-epiglottico, il rischio di metastasi occulte laterocervicali è pari al 20%, e in questi casi c'è indicazione ad un trattamento chirurgico iniziale con svuotamento laterocervicale ipsilaterale elettivo.^{17,27,28}

Pertanto, durante il follow-up dei pazienti trattati per tumore glottico il chirurgo ORL deve porre particolare attenzione alle recidive dei livelli II-III nei tumori agli stadi iniziali, in cui il collo non ha subito trattamento di principio o al massimo sia stato incluso in un trattamento radiante profilattico.

Nei tumori in stadi più avanzati, sottoposti a trattamento chirurgico o RT a dosi curative anche sul collo, purtroppo la previsione di recidiva linfono-

dale è meno affidabile a causa dei rimaneggiamenti della rete linfatica. In questi ultimi casi, sarà pertanto indicato prestare attenzione a tutti i livelli del collo, in particolare ai livelli II-V. Essendo, inoltre, tumori più estesi sarà utile anche porre attenzione ai linfonodi controlaterali che, sebbene non frequentemente, possono risultare coinvolti.

Volendo azzardare una strategia terapeutica, si potrebbe ipotizzare di procedere allo svuotamento nei casi early già trattati per T in cui successivamente si evidenzino lesioni linfonodali sospette (il beneficio dello svuotamento supera le eventuali complicanze, in genere poco probabili). Al contrario, nei casi già trattati, stante l'aumento delle complicanze chirurgiche dovute al rimaneggiamento dei piani, sarebbe opportuno procedere ad una citologia linfonodale se, dalle indagini radiologiche, le adenopatie non appaiano francamente patologiche.

TUMORI SOVRAGLOTTICI

A livello sovraglottico, ed in particolare per tumori coinvolgenti l'epiglottide e lo spazio pre-epiglottico, data l'abbondante rete linfatica presente, i livelli laterocervicali sono maggiormente coinvolti e spesso bilateralmente. È quindi universalmente accettato il trattamento di elezione del collo anche in caso di clinica preoperatoria negativa.

Nei casi cN0 lo svuotamento laterocervicale selettivo II-IV si è dimostrato tanto efficace quanto quello comprendente anche il livello V che pertanto non deve essere incluso di routine nello svuotamento. Pareri contrastanti si hanno in merito allo svuotamento bilaterale. Infatti lo svuotamento selettivo II-IV è da considerarsi idoneo per i tumori "early stage" che sono chiaramente monolaterali, ma è consigliato comprendere anche lo svuotamento controlaterale, se la lesione si estende oltre la linea mediana. Infine è consigliabile anche far seguire una terapia adiuvante in quei casi in cui c'è riscontro intraoperatorio di coinvolgimento extracapsulare che determina di per sé un peggioramento della prognosi.^{29,30,31}

Durante il follow-up particolare attenzione andrà quindi posta ai livelli linfatici di confine (I e V) in quanto, non essendoci limiti anatomici precisi fra questi ed i livelli II-IV compresi nello svuotamento, potrebbe verificarsi il caso che lo svuotamento sia in realtà sottodimensionato (il chirurgo potrebbe involontariamente lasciare parte dei livelli II-IV nel collo pensando erroneamente trattarsi del livello V o I). Bisognerà inoltre considerare sempre la possibilità di metastasi ai linfonodi controlaterali, più frequenti nei tumori sopraglottici, che quindi nel follow-up andranno seguiti con più attenzione.

cN+

Il trattamento riservato ai pazienti con cN+ sia che il tumore sia sovraglottico, che glottico è lo stesso.

Se il trattamento primario sarà chirurgico, lo svuotamento verrà compreso in questo, a cui potrà fare seguito un trattamento radiochemioterapico, in base al risultato dell'esame istologico.

In una review su 121 pz, circa il 90% N1 e meno del 10% N3, con lesione sovraglottica, trattati con radioterapia primaria solo il 7,5% fu sottoposto a successivo svuotamento laterocervicale per recidiva linfonodale. Gli autori hanno sottolineato, inoltre, che il tasso di controllo di recidiva si riduceva se veniva attuato un protocollo con iperfrazionamento della dose.

Simili risultati sono stati riportati in pazienti con risposta completa al trattamento chemioterapico neoadiuvante, associato a successivo trattamento RT su N.

Pertanto i dati suggeriscono che in casi di risposta completa a trattamento radiochemioterapico sia concomitante che sequenziale, l'indicazione chirurgica non deve essere considerata per il basso rischio di recidiva linfonodale.

Al contrario vi è indicazione allo svuotamento in pazienti con residuo di patologia clinicamente evidente dopo completamento del ciclo di radiochemioterapia; così come nei casi di malattia localmente avanzata, la pianificazione chirurgica che comprenda lo svuotamento laterocervicale a completamento del ciclo radiochemioterapico migliora il controllo locale.³²

Purtroppo l'imaging a nostra disposizione ad oggi non ci permette di chiarire in assoluto quei casi dubbi di risposta completa al trattamento sia chirurgico che, in particolare, dopo RT+CHT. Le indagini eseguite a distanza di 1 mese dal trattamento, infatti, soffrono di artefatti dovuti proprio alle reazioni seguite al trattamento stesso (edema, infiammazione, cicatrici, etc.).

È pertanto necessario attendere almeno 3-4 mesi per ottenere maggiori informazioni dalle indagini radiologiche. Particolare considerazione sta avendo attualmente la PET-TC nel follow-up anche se il timing non è ancora del tutto chiarito, in quanto i trattamenti potrebbero aumentare i risultati falsi positivi.

Durante il follow up di pazienti con collo N+ alla diagnosi trattati sia chirurgicamente (+- RT/CHT) sia con RT+CHT primaria, il chirurgo ORL dovrà prestare particolare attenzione a tutti i segni di possibile recidiva linfonodale che, a causa dei rimaneggiamenti linfatici può avvenire anche in stazioni lontane dalla neoplasia primaria.

Bisogna inoltre ricordare che in caso di indagini radiologiche dubbie (es. linfonodi colliquati), in particolare se lo stadio iniziale di N era elevato, è sempre buona norma controllare il paziente a breve intervallo, eventualmente ripetendo l'esame radiologico e, soprattutto, bisogna sempre pensare ad un second look chirurgico. In questo caso potrebbe giocare un ruolo, ancora tutto da studiare, la tecnica del linfonodo sentinella.

Aspettare troppo potrebbe infatti mortificare ancora di più le già scarse probabilità di guarigione del paziente.

Bibliografia

1. Seymour WW. VI Report of a case of total laryngectomy for carcinoma. *Ann Surg.* 1897 Nov;26(5):637-40.
 2. ALONSO J. [Partial laryngectomy]. *Z Laryngol Rhinol Otol.* 1951 Apr;30(4):149-57.
 3. Strong MS. Laser excision of carcinoma of the larynx. *Laryngoscope.* 1975 Aug;85(8):1286-9.
 4. Motta G, Villari G, Motta G Jr, Ripa G, Cesari U. [The CO2 laser in laryngeal microsurgery]. [Article in Italian] *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1984 Jan-Feb;4(1):49-68.
 5. Freche C, Jakobowitz M. The carbon dioxide laser in laryngeal surgery. *Ear Nose Throat J.* 1988 Jun;67(6):436, 438-40, 445.
 6. Steiner W. [Experience with the use of lasers in laryngology]. [Article in Italian] *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1982 Mar-Apr;2(2):113-9.
 7. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol.* 1993 Mar-Apr;14(2):116-21.
 8. Steiner W, Ambrosch P, Rödel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope.* 2004 Aug;114(8):1485-91.
 9. Ambrosch P, Fazel A. Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2011;10:Doc02.
 10. Naiboglu B, Kinis V, Toros SZ, Habesoglu TE, Devenci I, Surmeli M, Egeli E. Diagnosis of anterior commissure invasion in laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Apr;267(4):551-5.
 11. Erdoğan BA, Bora F, Batmaz T, Ceylan S, Yücel Z, Oltulu E. [The comparison of preoperative examination, computed tomography and peroperative macroscopic inspection in the determination of anterior commissural involvement in laryngeal cancer]. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2011 Nov-Dec;21(6):318-25.
 12. Peretti G, Piazza C, Bolzoni A, Mensi MC, Rossini M, Parrinello G, Shapshay SM, Antonelli AR. Analysis of recurrences in 322 Tis, T1, or T2 glottic carcinomas treated by carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004 Nov;113(11):853-8.
 13. Reidenbach MM. The paraglottic space and transglottic cancer: anatomical considerations. *Clin Anat.* 1996;9(4):244-51.
 14. <https://oncohemakey.com/cancer-of-the-larynx-2/>
 15. De Vincentiis M, Minni A, Gallo A, Di Nardo A. Supracricoid partial laryngectomies: oncologic and functional results. *Head Neck.* 1998 Sep;20(6):504-9.
 16. Olofsson J, Lord IJ, Van Nostrand AWP. Vocal cord fixation in laryngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1973;75:496-510.
 17. Joo YH, Park JO, Cho KJ, Kim MS. Relationship between preepiglottic space invasion and lymphatic metastasis in supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepexy. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2014 Sep;7(3):205-9.
 18. Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, Pazziaia T. Subtotal laryngectomy with tracheohyoidoepexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope.* 2006 Oct;116(10):1907-17.
 19. Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, Succo G. Subtotal laryngectomy: outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Jun;269(6):1635-46.
 20. Prognostic significance of nodal metastasis in advanced tumors of the larynx and hypopharynx. Barroso Ribeiro R, Ribeiro Breda E, Fernandes Monteiro E *Acta Otorinolaringol Esp.* 2012 Jul-Aug; 63(4):292-8.
-

21. Furtado De Araújo Neto Vj, Cernea Cr, Aparecido Dedivitis R, Furtado De Araújo Filho Vj, Fabiano Palazzo J, Garcia Brandão L. Cervical metastasis on level IV in laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2014;34(1):15-18.
 22. Sagar SM, McKenna G, Nolan MC: A clinical audit of glottic cancer in Nova Scotia: a paradigm for effectiveness research. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1994;6:14-23.
 23. Dinshaw KA, Sharma V: Radiation therapy in early glottic carcinoma: significance of prognostic factors and dose fractionation. *Indian J Cancer*. 1990;27:143-53.
 24. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:4029-36.
 25. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma – patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiother Oncol*. 2002;63:257-67.
 26. Fein DA, Hanlon AL, Lee WR, et al. Neck failure in T2N0 squamous cell carcinoma of the true vocal cords: the Fox Chase experience and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 1997;20:154-7.
 27. Mendenhall WM, Parsons JT, Brant TA, et al. Is elective neck treatment indicated for T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx? *Radiother Oncol*. 1989;14:199-202.
 28. Deganello A, Gitti G, Meccariello G, Parrinello G, Mannelli G, Gallo O. Effectiveness and pitfalls of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011;31:216-221.
 29. 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. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Head Neck*. 1999;21:694-702.
 30. Weber PC, Johnson JT, Myers EN. The impact of bilateral neck dissection on pattern of recurrence and survival in supraglottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:703-6.
 31. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, et al. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck*. 2002;24:913-20.
 32. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, et al. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1418-23.
-
-

IL RAZIONALE DELLA VALUTAZIONE CLINICO-STRUMENTALE PRE-OPERATORIA NELLA RESTADIAZIONE

E. CROSETTI, G. ARRIGONI, G. SUCCO

INTRODUZIONE

Lo staging clinico è uno step fondamentale nella gestione del carcinoma laringeo, soprattutto se recidivo. La scelta terapeutica deve essere la più idonea possibile al tipo di malattia ed al paziente.

Lo staging patologico, ottenuto sulla base delle analisi anatomico-patologiche del pezzo operatorio, fornisce informazioni sulla prognosi e sull'eventuale necessità di un trattamento adiuvante.

Le variabili esaminate sono le caratteristiche anatomico-patologiche della malattia, i margini di resezione (infiltrazione ed adeguatezza), infiltrazione vascolare e perineurale, embolizzazione linfatica. Importante fattore prognostico è la cosiddetta ENE (extranodal extension), la valutazione del numero di linfonodi interessati e l'eventuale superamento capsulare¹.

Un nuovo staging è necessario anche post protocollo non chirurgico chemio-radioterapico in caso di recidiva di malattia¹.

Le percentuali di recidiva delle neoplasie maligne laringee sono variabili, funzione dello staging del tumore primitivo (T), delle metastasi linfonodali ed a distanza (N e M).

In generale i tumori in stadio iniziale possono essere trattati con radioterapia esclusiva o laser chirurgia. Il local control (LC) dei carcinomi laringei T1 è elevato: RT e laser chirurgia consentono di ottenere percentuali di LC tra il 90-100%, sia in caso di lesioni glottiche che sovraglottiche. La scelta terapeutica in questi stadi dipende principalmente dall'expertise del chirurgo nella chirurgia laser^{2,3}.

La radioterapia può rappresentare una scelta più idonea in caso di interessamento neoplastico della commessura anteriore e della regione ipoglottica, dati i migliori risultati funzionali.

Le neoplasie glottiche T2 sono suddivise in subcategorie, in alcune delle quali (V subcategoria, lesione che risulta pT3 all'esame istologico, con invasione dello spazio paraglottico superiore-inferiore), si ottengono migliori percentuali di controllo di malattia con chirurgia parziale open⁴.

In caso di tumori in stadio intermedio-avanzato (cT2-T3) la percentuale di recidiva, dopo trattamento radioterapico esclusivo o laser è pari al 25-50%, con un controllo locale del 40-70% per i T2⁵⁻⁸.

In questi stadi la radioterapia è indicata a scopo adiuvante dopo trattamento chirurgico laser od open. I protocolli di salvataggio d'organo radio-chemioterapici sono adottati in caso di neoplasia in stadio avanzato, non candidabile ad intervento chirurgico.

Le recidive loco-regionali di malattia sono pari al 30% nei tumori in stadio I-II e superano il 70% nei tumori in stadio III-IV. In questo gruppo di neoplasie, uno su quattro evolve verso un quadro di malattia metastatica. In caso di carcinomi sovraglottici trattati mediante terapia conservativa o chirurgia radicale, il tasso di recidive è più basso (2%), rispetto a quelli sottoposti a radioterapia esclusiva (30%).

I tassi di insuccesso del carcinoma glottico irradiato vanno dal 10 al 30%⁹. Il tumore sottoglottico negli stadi iniziali presenta dei valori di controllo locale di malattia a 5 anni del 60-70%, con una sopravvivenza compresa tra il 50-60%. Il trattamento può essere radioterapico esclusivo solo negli stadi iniziali. Negli stadi avanzati si opta per il trattamento chirurgico con eventuale chemio-radioterapia adiuvante¹.

La prognosi del carcinoma laringeo è fortemente influenzata non solo dallo staging del T, ma anche e soprattutto da quello dell'interessamento metastatico linfonodale. Se positivo i valori di sopravvivenza totale a 5 anni sono del 40-60%^{10,11}. La prognosi è variabile in base al numero, dimensione, livello dei linfonodi interessati, ma soprattutto in base alla presenza o meno di superamento capsulare (ECS)¹².

Se un tempo la strategia utilizzata per il trattamento delle recidive laringee, soprattutto dopo protocolli di salvataggio d'organo (RT/CT-RT), prevedeva la perdita dell'organo con la laringectomia totale, ora, grazie allo sviluppo della chirurgia funzionale open e della laser chirurgia, l'orientamento è sempre maggiormente volto alla preservazione della voce mediante un approccio conservativo. Pertanto la diagnosi precoce di recidiva di carcinoma è fondamentale, ed un work-up diagnostico multistep diventa mandatorio^{13,14}.

LINEE GUIDA

L'associazione Europea di Laringologia ha stilato, nel 2014, le raccomandazioni relative al follow-up dei pazienti trattati per neoplasia maligna laringea¹⁵.

Il follow-up è fondamentale per valutare la risposta alla terapia, eseguire una diagnosi precoce della recidiva/secondo primitivo, monitorare e gestire le complicanze, ottimizzare la riabilitazione, promuovere la cessazione di consumo di alcol e fumo, fornire un supporto per i pazienti, le famiglie, il counselling e l'istruzione.

Il follow-up deve protrarsi fino ad un minimo di 5 anni; può essere prolungato in caso di pazienti ad alto rischio, particolari istotipi tumorali (carcinoma adenoideocistico), post trattamenti complessi.

Se il rischio di recidiva è elevato i pazienti devono essere controllati ogni 2 mesi nei primi due anni, ed ogni 4-6 mesi successivamente. Altrimenti il controllo è ogni 4-8 settimane nei primi 2 anni e successivamente ogni 3-6 mesi.

La valutazione clinica prevede l'ispezione di tutte le vie aerodigestive superiori. Gli esami strumentali consigliati sono la TC/RM ogni 3 mesi dopo il termine della terapia e la PET-TC in caso di sospetto di recidiva.

Le linee guida AIOM¹ del 2015, analogamente, suggeriscono visite di controllo trimestrali nei primi due anni dopo il trattamento, poi semestrali fino al quinto anno.

Oltre alla valutazione clinica ed endoscopica è suggerito eseguire la RM, di prima scelta rispetto alla TC, se clinicamente indicato, ogni 6 mesi ed una PET nei casi dubbi all'imaging. È inoltre suggerita l'esecuzione della TC torace annualmente ed il controllo della funzionalità tiroidea (in caso di precedente RT).

Linee guida NCCN¹⁶ del 2016 propongono anch'esse controlli periodici (ogni 1-3 mesi il primo anno, ogni 2-6 mesi il 2 anno, ogni 4-8 mesi il 3-5 anno e oltre i 12 mesi dopo il 5 anni). L'imaging del collo è suggerita entro i 6 mesi dalla fine del trattamento (in caso di lesioni T3-T4). Inoltre è proposta la ripetizione dell'imaging in caso di comparsa/variazione dei sintomi, anamnesi positiva per fumo attivo e/o presenza di aree non valutabili clinicamente.

STAGING

Esame clinico

I trattamenti non chirurgici di chemio/radioterapia preservano l'integrità anatomica del distretto laringeo. Tuttavia la valutazione della laringe dopo tali terapie risulta complessa, nonostante i nuovi tool endoscopici e le più moderne tecniche di imaging¹⁷. La comparsa di sintomi, quali disfonia, odinofagia e disfagia possono essere indicativi sia di recidiva di malattia, che legati alle sequele dei trattamenti, responsabili di alterazioni tissutali (fibrosi, edema) con difficoltà nella diagnosi differenziale.

La chirurgia determina, di per sé, variazioni dell'anatomia laringea, con conseguenti alterazioni funzionali (disfonia e disfagia). Pertanto nei pazienti operati è necessario valutare un eventuale peggioramento dei sintomi, se già presenti, oltre all'insorgenza di nuovi (es. paziente sottoposto ad intervento di laringectomia parziale che si alimenta con dieta libera e lamenta la comparsa di disfagia progressiva).

I pazienti che lamentano dolore/fastidio a livello laringeo, cervicale od otalgia, devono essere indagati come se fossero affetti da recidiva, anche in assenza di lesioni endoscopicamente visibili.

La diagnosi differenziale tra recidiva di malattia e sequele post trattamento (chirurgico e non) è una vera e propria sfida, che talvolta può comportare la necessità di eseguire prelievi biotipici multipli con un'elevata percentuale di falsi negativi¹⁸.

In generale la stadiazione della malattia deve essere eseguita in step diversi e successivi. Il primo è lo step clinico in cui, durante la visita ambulatoriale, si effettua un'accurata anamnesi ed analisi dei sintomi riferiti dal paziente. L'esame obiettivo viene eseguito esplorando anche il cavo orale e l'orofaringe, concentrandosi poi sulla laringe. La palpazione laterocervicale è una metodica diagnostica di facile e rapida esecuzione; deve sempre essere effettuata sebbene risulti scarsamente affidabile nella diagnosi di metastasi linfonodali, presentando valori di sensibilità e specificità ridotti ed un elevato numero di falsi negativi (20-51%)¹⁹.

I trattamenti radianti e chirurgici possono rendere ancora più difficile la valutazione clinica a livello cervicale, per presenza di retrazioni cicatriziali e fibrosi tissutali, esito delle terapie.

La stadiazione endoscopica è senza dubbio l'esame più importante e sensibile nel work-up diagnostico delle neoplasie laringee²⁰.

In caso di recidiva di malattia le informazioni fornite dal work-up endoscopico sono più limitate, poiché la modalità di crescita della malattia può essere differente rispetto a quella del tumore primitivo¹⁷. La recidiva tende a crescere a livello sottomucoso, in modalità multicentrica,^{21,22} scarsamente visualizzabile in endoscopia, soprattutto dopo trattamenti radioterapici o di chirurgia parziale.

Per questo motivo è fondamentale conoscere la lesione primitiva, prima del trattamento, in modo tale da poter notare alterazioni anche minime durante il follow-up.

La diagnosi di recidiva deve essere eseguita prima possibile, in modo tale che la malattia possa ancora essere suscettibile di un trattamento conservativo. È dunque fondamentale poter valutare l'esatta estensione della neoplasia, in particolare verso le aree critiche per un trattamento conservativo, quali la regione crico-aritenoidea ed interaritenoidea, la regione ipoglottica e la cartilagine cricoide¹⁴.

Le tecniche di imaging presentano alcuni limiti: innanzitutto temporali, la PET è in grado di fornire informazioni significative solo 8-12 settimane dopo il termine del trattamento, spaziali della RM.

Pertanto la valutazione endoscopica risulta di notevole importanza, in quanto di facile esecuzione, e supportata da tool di approfondimento quali la stroboscopia, l'NBI, l'autofluorescenza, l'HD SPIES.

ENDOSCOPIA WHITE LIGHT

L'esame viene eseguito mediante un rinofaringoscopio flessibile, strumento ormai di uso comune nell'attività ambulatoriale, meglio ancora un videolaringoscopio, in grado di fornire immagini ad elevata definizione per

nitidezza e fedeltà ai colori naturali, o infine con telescopi rigidi a visione diretta o angolata (0°, 30°, 70°, 90°, 120°).

Diversi sono i tool endoscopici che permettono di amplificare la potenzialità degli endoscopi tradizionali (caratterizzati di per sé da una sensibilità del 87% ed una specificità del 14%)¹⁷ migliorando l'accuratezza nella valutazione della presenza e/o dell'estensione della malattia.

STROBOSCOPIA

Uno dei tool endoscopici più utilizzati è la stroboscopia. Esame utile per fornire informazioni sulla presenza/assenza/riduzione dell'onda mucosa, con valutazione del grado di infiltrazione della lesione (vibrazione alterata in caso di coinvolgimento del muscolo vocale).

Il suo impiego, come strumento diagnostico nelle recidive di malattia, rimane tuttavia limitato, non è applicabile in caso di interventi di chirurgia parziale, che comportano un'alterazione dell'anatomia laringea e dunque della vibrazione, così come in caso di laser chirurgia, che nella maggior parte dei casi prevede l'asportazione della porzione epiteliale cordale, con alterazione dell'onda mucosa.

Anche nella valutazione post radioterapia si possono avere falsi positivi, poiché si creano delle reazioni infiammatorie, cicatriziali a livello mucoso e subepiteliale, con conseguente alterazione nella vibrazione prodotta in fonazione.

NBI

La tecnica di "narrow banding imaging" (NBI: Olympus Medical System Corporation), viene utilizzata con gran successo nello studio delle lesioni laringee, in quanto è in grado di evidenziarne il pattern vascolare epiteliale e subepiteliale. Si basa su dei filtri in grado di isolare particolari lunghezze d'onda dello spettro luminoso (415 e 540 nm) corrispondenti al picco d'assorbimento dell'emoglobina; tale luce, di una particolare lunghezza d'onda, penetra negli strati superficiali della mucosa, esaltandone il network capillare, senza utilizzo di coloranti²³. Quest'ultimo appare tipicamente alterato in presenza di lesioni neoplastiche, presentando i tipici interpapillary capillary loops dimostrati da Nonaka et Al. essere distinguibili dalle alterazioni intraepiteliali causate dalla sola infiammazione per la scarsa definizione dei margini e la loro bassa densità²⁴.

In caso di paziente trattato con radioterapia/chirurgia l'NBI può produrre "falsi positivi", in quanto in tali casi è valutabile un'alterazione morfologica della vascolarizzazione, caratterizzata da iperplasia e da un aumento della densità dei capillari. Diversi studi^{23, 25} hanno tuttavia dimostrato come dopo un'adeguata "learning curve", le alterazioni post-attiniche possano essere distinte dalle persistenze o ricorrenze di malattia. Nello specifico, si possono distinguere con facilità i pattern di vascolarizzazione di tipo II, III e IV della classificazione di Ny et al.²⁶, associati all'infiammazione post-radioterapia, con il tipo V patognomonico di persistenza o recidiva di

malattia (sottotipi Vb e Vc sono associati alla diagnosi definitiva di carcinoma nel 100%)²⁶.

Anche dopo chirurgia (open o laser) l'NBI può essere di aiuto nell'identificare un'eventuale recidiva. Tuttavia spesso la malattia si accresce a livello subepiteliale, senza determinare modifiche superficiali.

L'NBI è dunque un'ottima metodica diagnostica che consente di ridurre il numero di biopsie laringee non necessarie, fonte di complicanze (condro-necrosi, infezioni) soprattutto dopo RT con un valore di sensibilità (SE), specificità (SP), valore predittivo positivo (VPP), negativo (VPN) ed accuratezza rispettivamente del 100, 98, 92, 100 and 98%²⁷.

AUTOFLUORESCENZA

Un altro tool endoscopico in grado di fornire informazioni aggiuntive è l'endoscopia ad autofluorescenza^{28, 29}. L'autofluorescenza presenta, ad oggi, un'applicazione limitata nella diagnostica precoce e nello staging della neoplasia laringea recidivante, nonostante sia caratterizzata da valori di SE del 97,3%^{28, 29}. La terapia radiante causa alterazioni tissutali con modificazione della fluorescenza endogena, con iperemia legata alla dilatazione capillare ma anche alla presenza di batteri produttori fluorofori esogeni in grado di alterare la fluorescenza con conseguenti immagini colorimetriche difficili da interpretare²⁹. La metodica è gravata da un elevato numero di falsi positivi correlati a diversi fattori quali la presenza di emorragie sub-epiteliali post-traumatiche, edema e/o tessuto di granulazione secondario a processi infiammatori acuti o cronici, e/o tessuto cicatriziale in esiti di pregressi trattamenti o biopsie. Inoltre un aumento dei falsi negativi può essere dovuto alla cheratinizzazione epiteliale, caratterizzata da un'aumentata fluorescenza, che non consente la valutazione di atipie presenti negli strati profondi³⁰. Pertanto tale metodica è da preferire in caso di sospette lesioni cancerose o precancerose "vergini", piuttosto che durante il follow-up per i bassi valori di specificità²⁸.

HD SPIES

Tecnologia di video enhancement, recentemente ideata da Karl Storz, è il sistema SPIES (Storz Professional Image Enhancement system). Simile all'NBI per finalità, la SPIES vuole essere uno strumento più evoluto e versatile. Tale metodica associa alla white light quattro altre differenti modalità di visione. La prima, Spectra A, ottenuta eliminando la componente rossa dal tradizionale spettro luminoso, evidenzia maggiormente il contrasto tra capillari e vasi mucosi/sottomucosi, Spectra B, ricavata restituendo il 15% di luce rossa a Spectra A, riduce il riflesso dello spettro rosso, garantendo il risalto dei vasi mucosi/sottomucosi, senza escludere però le informazioni derivanti dagli strati più profondi, visibili solo con il rosso. Una terza modalità che potenzia la luminosità locale è Clara in grado di fornire una luminosità omogenea eliminando le zone d'ombra, ed una quarta denominata Chroma che migliora la nitidezza dell'immagine.

Quest'ultime possono essere utilizzate simultaneamente nella modalità Clara + Chroma associando le caratteristiche di entrambe le metodiche³¹. L'HD SPIES può essere dunque di notevole aiuto nell'identificazione di pattern vascolari anomali, tipici delle lesioni cancerose, anche in soggetti sottoposti a pregressa chirurgia (laser/open) e trattamenti radioterapici. Tuttavia in letteratura mancano studi in grado di quantificare i valori di sensibilità e specificità di tale metodica (fig. 1 a,b,c,d,e, 2).

IMAGING

Gli esami di imaging fondamentali nella stadiazione della malattia sono la TC, la RM e la PET. La diagnosi di recidiva di tumore laringeo è complessa, sia con TC che con RM. Pochi sono gli studi che confrontano l'efficacia nell'utilizzo di tali metodiche per la diagnostica della malattia neoplastica laringea recidivante⁵. L'imaging permette di valutare l'estensione submucosa della neoplasia, l'infiltrazione cartilaginea, la presenza di tumore recidivo subclinico, eventualmente recidive linfonodali³².

In quest'ultimo campo può trovare applicazione anche l'ecografia del collo, metodica sicura, poco costosa, caratterizzata da valori di accuratezza diagnostica del 70-89%^{33,34}. Se abbinata ad approfondimenti diagnostici quali l'ago-biopsia con ago sottile (FNAC) raggiunge valori di specificità e sensibilità rispettivamente del 100% e 79%³⁵. Tuttavia tale metodica è strettamente operatore dipendente e la sua interpretazione è decisamente più complessa in colli pre-trattati (chirurgica/radioterapia).

È ovvio come, nel follow-up radiologico non sia facile per il radiologo differenziare l'eventuale recidiva da alterazioni post attiniche/post-chirurgiche. Dopo chirurgia parziale, ad esempio, il radiologo valuterà una neolaringe anatomicamente differente. Pertanto risulta fondamentale poter collaborare con un radiologo dedicato, che avendo conoscenza delle diverse tecniche chirurgiche⁹, sarà maggiormente in grado di distinguere un tumore residuo o recidivo, dalle fibrosi precoci. Reperti come l'edema dei tessuti sono di frequente riscontro dopo trattamenti radioterapici, e sono maggiormente evidenti a 4-6 settimane dalla terapia, protraendosi, in alcuni pazienti anche fino ad un mese³⁶.

La TC è la metodica diagnostica più utilizzata per valutare l'estensione della neoplasia. È, tuttavia, necessario sottoporre il paziente ad un'elevata dose di radiazioni ionizzanti con una risoluzione di contrasto inferiore rispetto alla RM, caratterizzata da un'ottima capacità discriminativa delle alterazioni tissutali e delle anomalie cartilaginee, con tuttavia, tempi di acquisizione più lunghi e necessità di buona compliance da parte del paziente³⁷. Nella valutazione delle metastasi linfonodali la TC è efficace sebbene vi possano essere dei falsi positivi (linfonodi reattivi) e negativi (linfonodi metastatici non ingranditi), con dei valori di sensibilità e specificità del 77,0% e 99,4% rispettivamente³⁸.

La RM è caratterizzata da una maggiore risoluzione di contrasto tissutale. Grazie a questa sua caratteristica, ed alla possibilità di integrare informa-

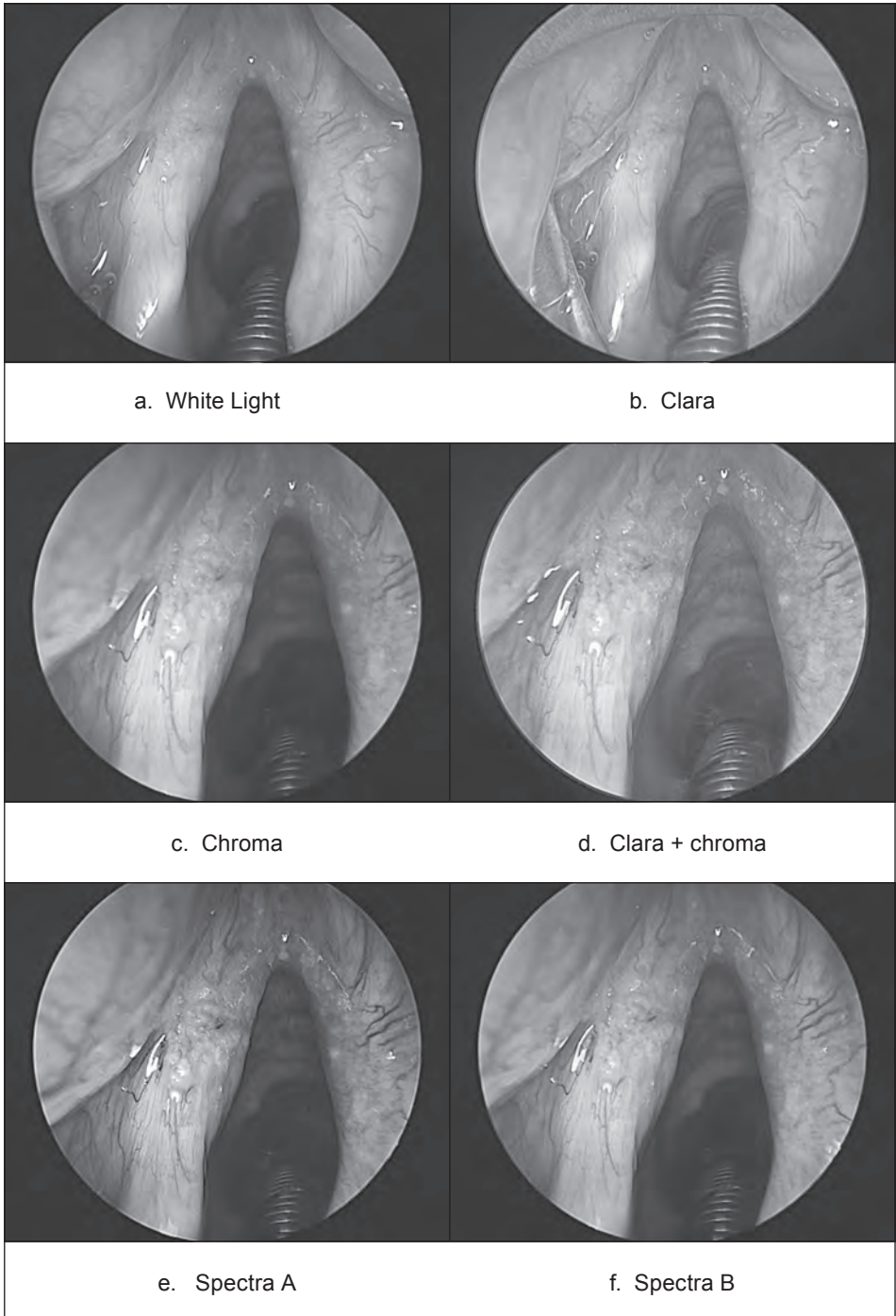


Fig. 1 (a,b,c,d,e): Recidiva di SCC CV destra post laserchirurgia.

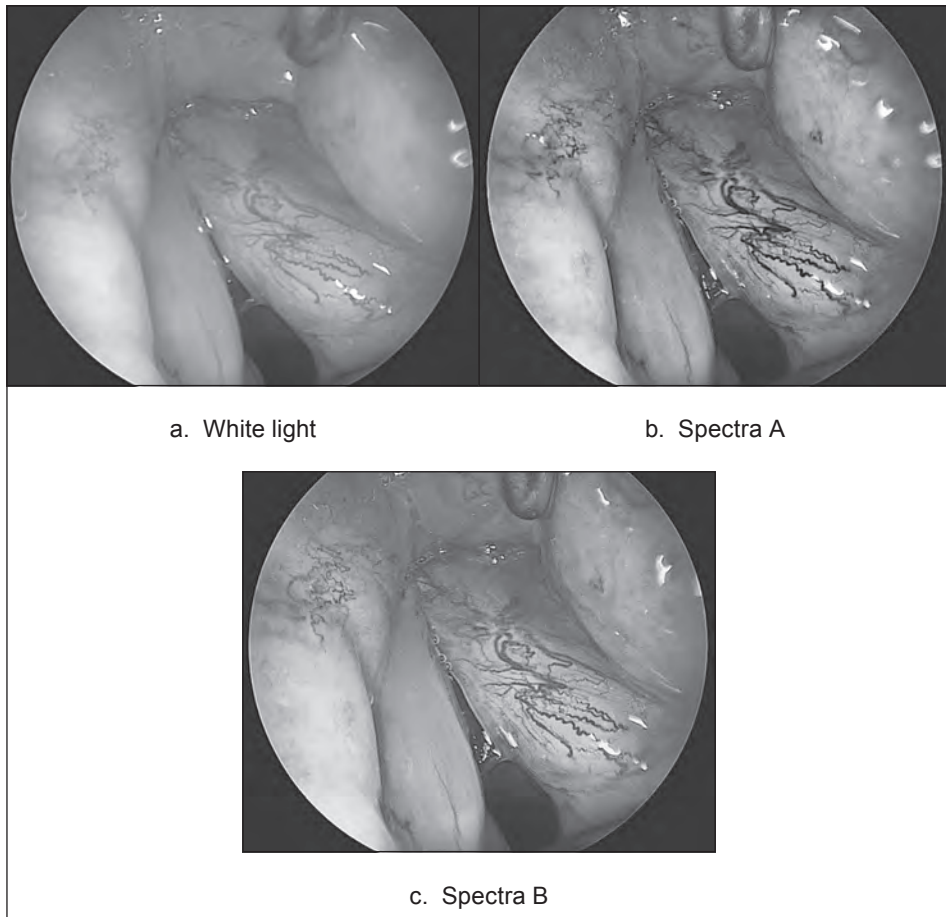


Fig. 2 (a, b, c): Recidiva di SCC CV destra post RT.

zioni di sequenze differenti, è preferibile alla TC, soprattutto nei casi in cui la TC pre-trattamento non sia stata dirimente ed in corso di follow-up, dopo trattamenti di preservazione d'organo chirurgici e non.

La metodica è in grado di rispondere alle domande, poste dal chirurgo, sulla presenza o meno di infiltrazione cartilaginea, invasione dello spazio pre-epiglottico e/o paraglottico, diffusione extranodale delle metastasi linfonodali³⁹.

È l'esame di riferimento nella diagnostica dei tessuti molli, più efficace della TC nel confermare l'assenza di metastasi laterocervicali⁴⁰.

La RM a DWI (Diffusion Weighted Imaging) è un nuovo strumento in grado di incrementare la precisione morfologica nelle diverse sequenze, definendo i margini del tumore (distinzione tra tumore ed infiammazione peritumorale), incrementando la specificità della detezione delle recidive submucose³⁷.

Questa metodica è in grado, ad esempio, di differenziare le lesioni granulomatose o la radionecrosi dalle lesioni recidive.

Il maggiore difetto della RM rimane la difficoltà nell'acquisizione di immagini prive di artefatti indotti dai movimenti (dalla respirazione, deglutizione) e dalla pulsatilità vascolare³⁷.

Un'altra metodica per la diagnosi delle recidive è rappresentato dalla PET, indagine a carattere metabolico e funzionale. Diversi lavori dimostrano la sua accuratezza nel riscontro di recidive locali e regionali dopo diversi tipi di trattamento, e la sua capacità di valutare i target di biopsia in laringoscopia diretta^{17,41}. Numerosi studi hanno riportato valori di sensibilità e di specificità, della PET nell'evidenziare una recidiva di carcinoma laringeo post RT, superiore al 80%, e al 63% rispettivamente^{5,42,43}. Questi tassi aumentano nel caso in cui l'esame sia eseguito a distanza di almeno 10 settimane dal termine del trattamento. Il riscontro di falsi negativi è frequentemente associato alla dimensione della lesione (< 10 mm)⁴⁴. Inoltre la media del valore predittivo negativo è del 95%, mentre il positivo è del 75%.⁴⁵ Pertanto in caso di PET negativa, la probabilità di presentare una recidiva di malattia è estremamente bassa⁴⁶.

Da non dimenticare è la possibilità, con PET, di avere informazioni anche su altri distretti anatomici, potendo identificare così metastasi a distanza e/o secondi tumori.

Uno degli svantaggi di questa metodica, se applicata nella diagnosi di metastasi linfonodali, è la sua impossibilità nella detezione di depositi tumorali inferiori ai 5 mm (40% dei linfonodi interessati sono di diametro superiore ai 7 mm) con un valore predittivo negativo del 90%⁴⁷.

La PET/TC è una metodica in grado di associare le informazioni anatomiche della TC con quelle funzionali della PET, apportando notevoli vantaggi sia nella localizzazione anatomica della lesione, che nell'accuratezza diagnostica⁴⁸. Tale esame si è dimostrato essere molto efficace nella valutazione dell'invasione tumorale dello spazio paraglottico e preepiglottico⁴⁹.

La PET/TC può dunque incrementare la specificità (87%), riducendo i falsi negativi⁵⁰. Inoltre migliora la correttezza d'interpretazione, la definizione della localizzazione della lesione, lo staging della lesione sentinella ed il target della biopsia.

Per concludere i pazienti con sospetta malattia recidiva o persistenza di malattia dopo trattamento, devono essere sottoposti a indagini biotiche solo se risulti positiva l'indagine PET; in tale modo si riduce del 50% l'esecuzione di procedure invasive inutili^{41, 51}.

Di recente introduzione è la PET/RM total body, strumento diagnostico che associa le caratteristiche proprie dei due esami, in grado di integrare informazioni di imaging funzionali, anatomiche e metaboliche,⁵² di notevole importanza nello staging delle lesioni laringee, comparabili a quelle apportate dalla PET/TC³⁹. Tuttavia è una tecnica non ancora diffusa ed estremamente costosa.

LARINGOSCOPIA DIRETTA

L'approccio mediante laringoscopia diretta in anestesia generale rappresenta, indiscussamente, il metodo diagnostico più affidabile, nonostante in caso di tessuto irradiato, più delicato, si possa andare incontro a complicanze quali infezioni, condriti, edema⁵³.

La laringoscopia diretta, in anestesia generale, presenta notevoli vantaggi nella corretta valutazione della lesione, in quanto sono assenti i movimenti laringei, è possibile aspirare le secrezioni, si possono mobilitare alcune strutture laringee, difficilmente esplorabili in laringoscopia indiretta (cono ipoglottico, ventricoli laringei, commessura posteriore ed anteriore), in modo da visualizzare al meglio la neoformazione nella sua totalità, identificandone i margini macroscopici.

L'approfondimento diagnostico può essere eseguito seguendo lo schema della multistep endoscopy, la quale si avvale di diversi tool endoscopici utilizzati in modo sequenziale, in grado di aumentare l'enhancement ottico della sola valutazione in white light⁵⁴. Prevede l'utilizzo di telescopi rigidi 0° ed angolate 30° e 70° che consentono di valutare ogni sottosede laringea (commessura anteriore, regione ipoglottica e i ventricoli laringei). Vengono associati tool endoscopici quali la HD SPIES o l'NBI e l'autofluorescenza, il cui impiego consente di ottenere notevoli vantaggi rispetto al solo utilizzo della luce bianca, fornendo informazioni più dettagliate sull'estensione superficiale delle lesioni e i suoi margini, e dunque sui conseguenti margini di resezione, soprattutto a livello del pavimento e del tetto del ventricolo e della commessura anteriore, in ottica di un'eventuale trattamento laser⁵⁵.

Durante tale procedura, al termine della fase di ispezione, si può procedere all'esecuzione di biopsie mirate. Quest'ultime possono essere eseguite anche con laser CO₂, che consentendo di incidere la porzione mucosa superficiale, permette di eseguire prese biotiche più profonde e mirate.

TNM

Le informazioni ricavate dall'insieme delle procedure diagnostiche precedentemente elencate portano infine alla definizione dello staging. Recentemente è stata pubblicata l'VIII edizione del TNM, nella quale sono state apportare alcune modifiche rispetto alla precedente⁵⁶.

La stadiazione del tumore primitivo (T) è rimasta invariata, così come per la metastasi a distanza: ciò che è cambiato, è la classificazione delle metastasi linfonodali (N), in cui viene introdotta e stressata l'importanza dell'eventuale estensione extranodale della metastasi. Anche la staging finale è rimasto invariato. (tab. 1)

CONCLUSIONI

Le raccomandazioni per il follow-up dei tumori laringei variano in base all'aggressività della malattia, l'istologia e il trattamento eseguito. In gene-

SOVRAGLOTTIDE	
T1	Tumore limitato ad una sola sottosedede della sovraglottide, con motilità normale delle corde vocali
T2	Il tumore invade la mucosa di più di una delle sottosededi adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (ad esempio mucosa della base della lingua, vallecola, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione della laringe
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di una qualsiasi delle seguenti strutture: area post-cricoidea, tessuti pre-epiglottici, spazio paraglottico, e/o minima erosione cartilaginea
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pretiroidei, tiroide o esofago)
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche
GLOTTIDE	
T1	Tumore limitato ad una sola corda vocale (può coinvolgere la commessura anteriore o quella posteriore)
T1b	Tumore limitato ad entrambe le corde vocali (può coinvolgere la commessura anteriore o quella posteriore)
T2	Il tumore si estende alla sovraglottide e/o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità delle corde vocali
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali e/o invade lo spazio paraglottico e/o presenta minima erosione cartilaginea
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pre-tiroidei, tiroide, esofago)
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche
SOTTOGLOTTIDE	
T1	Tumore limitato alla sottoglottide.
T2	Il tumore si estende a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale o compromessa
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pretiroidei, tiroide o esofago)
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

Tab. 1 ...continua

cN			
N1	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, ≤ di 3 cm nel suo diametro maggiore senza estensione extranodale		
N2a	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, compreso tra i 3 e 6 cm, senza estensione extranodale		
N2b	Metastasi in multipli linfonodi ipsilaterali, ≤ 6 cm, senza estensione extranodale		
N2c	Metastasi bilaterali o controlaterali, ≤ 6 cm, senza estensione extranodale		
N3a	Metastasi in un linfonodo > 6 cm, senza estensione extranodale		
N3b	Metastasi in un linfonodo o multipli, con estensione extranodale		
pN			
pN1	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, ≤ di 3 cm nel suo diametro maggiore, senza estensione extranodale		
pN2a	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, ≤ di 3 cm nel suo diametro maggiore con estensione extranodale, o compreso tra 3 e 6 cm, senza estensione extranodale		
pN2b	Metastasi in multipli linfonodi ipsilaterali, ≤ 6 cm, senza estensione extranodale		
pN2c	Metastasi bilaterale o controlaterale, ≤ 6 cm, senza estensione extranodale		
pN3a	Metastasi in un linfonodo > 6 cm, senza estensione extranodale		
pN3b	Metastasi in un linfonodo > 3 cm, con estensione extranodale; o multiple metastasi ipsilaterali, o qualsiasi metastasi controlaterale o bilaterale con estensione extranodale		
STAGING			
Stadio 0	T1s	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0
Stadio IVA	T4a T1, T2, T3	N0, N1, N2 N2	M0
Stadio IV B	T4b Ogni T	Ogni N N3	M0
Stadio IV C	Ogni T	Ogni N	M1

...segue **Tab. 1**

rare il follow-up prevede la valutazione clinica, endoscopica, radiologica e istopatologica, al termine delle quali è possibile stadiare la malattia, se presente. Particolare attenzione deve essere posta nella valutazione di una laringe dall'anatomia modificata, esito di trattamento chirurgico, o funzionalmente alterata, dopo trattamento radioterapico.

È fondamentale quindi avvalersi dei differenti tool endoscopici e radiologici esistenti, ed affidarsi a personale dedicato, in modo tale da eseguire diagnosi precoce.

Bibliografia

1. Alterio D, Bacigalupo A, Cantù G, Cerrotta A, Grandi C, Gatta G, Calareso G, Locati L, Presutti L, Sesenna E, Spriano G, Succo G. Linee guida Tumori della testa e del collo. 2015.
 2. Osborn HA, Hu A, Venkatesan V, Nichols A, Franklin JH, Yoo JH, Ceron M, Whelan F, Fung K. Comparison of endoscopic laser resection versus radiation therapy for the treatment of early glottic carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg. J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Jun;40(3):200-4.
 3. Feng Y, Wang B, Wen S. Laser surgery versus radiotherapy for T1-T2N0 glottic cancer: a meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2011;73(6):336-42.
 4. Peretti G, Piazza C, Mensi MC, Magnoni L, Bolzoni A. Endoscopic treatment of cT2 glottic carcinoma: prognostic impact of different pT subcategories. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005 Aug;114(8):579-86.
 5. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Riphagen II, Castelijns JA, de Bree R, Leemans CR. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck.* 2008 Jul;30(7):889-97.
 6. Mendenhall WM1, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer.* 2004 May 1;100(9):1786-92.
 7. Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S, Buglione M, Paiar F, Barca R, Fondelli S, Polli C, Livi L, Biti G. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1387-94.
 8. Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S, Buglione M, Paiar F, Barca R, Fondelli S, Polli C, Livi L, Biti G. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Dec 1;63(5):1387-94.
 9. Maroldi R. Imaging of postoperative larynx and neck. *Semin Roentgenol.* 2000;35(1):84-100.
 10. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H. Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie.* 2005;84(2):96-100.
 11. Zeng R, Dai Q, Peng Z, Cai P, Hu W. Prediction of occult cervical lymph node metastasis in clinically negative supraglottic squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol.* 2012;4(3):69.
 12. Mutlu V, Ucuncu H, Altas E, Aktan B. The relationship between the localization, size, stage and histopathology of the primary laryngeal tumor with neck metastasis. *Eurasian J Med.* 2014;46(1):1-7.
 13. Shah JP, Loree TR, Kowalski L. Conservation surgery for radiation-failure carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck.* 1990 Jul-Aug;12(4):326-31.
 14. Zbären P, Christe A, Caversaccio MD, Stauffer E, Thoeny HC. Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma: clinical findings and imaging studies compared with histopathology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Sep;137(3):487-91.
 15. Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Quer M. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Sep;271(9):2469-79.
 16. N.C.C. Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck cancers. <<https://www.nccn.org/>>, 2016)
-

17. Agra IM, Ferlito A, Takes RP, Silver CE, Olsen KD, Stoeckli SJ, Strojjan P, Rodrigo JP, Gonçalves Filho J, Genden EM, Haigentz M Jr, Khafif A, Weber RS, Zbären P, Suárez C, Hartl DM, Rinaldo A, Kim KH, Kowalski LP. Diagnosis and treatment of recurrent laryngeal cancer following initial nonsurgical therapy. *Head Neck*. 2012 May;34(5):727-35.
 18. Zbären P, Caversaccio M, Thoeny HC, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Radionecrosis or tumor recurrence after radiation of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Dec;135(6):838-43.
 19. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A, Smith RV. Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2000 Jul-Aug;62(4):217-25.
 20. Brouwer J, Bodar EJ, De Bree R, Langendijk JA, Castelijns JA, Hoekstra OS, Lee-mans CR.. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004 Sep;261(8):417-22.
 21. Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck*. 2007 Jan;29(1):26-32.
 22. Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Coronal sections of larynges from radiation-therapy failures: a clinical-pathologic study. *Head Neck*. 2007 Jan;29(1):26-32.
 23. Piazza C1, Del Bon F, Peretti G, Nicolai P. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Dec;20(6):472-6.
 24. Nonaka S, Saito Y. Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI. *Endoscopy*. 2008;40(4):347-51.
 25. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011 Apr;31(2):70-5.
 26. Ni XG, He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z, Lai SQ, Zhang YM, Yi JL, Wang XL, Zhang L, Li XY, Wang GQ. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Oto*. 2011 Mar;125(3):288-96.
 27. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Bon FD, 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Sep;267(9):1423-8.
 28. Saetti R, Derosas F, Silvestrini M, Narne S. Efficacy of autofluorescence videendoscopy in the diagnosis of laryngeal lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007 Aug;27(4):181-5.
 29. Malzahn K1, Dreyer T, Glanz H, Arens C. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope*. 2002 Mar;112(3):488-93.
 30. Crosetti E, Caracciolo A, Arrigoni G, Succo G. Il follow-up dei tumori maligni della testa e del collo. *Quaderno Monografico di aggiornamento AOOI*, 2013, pp 39-51.
 31. Gravas S, Stenzl A. The Storz professional image enhancement system(spies) non-muscle-invasive bladder cancer study: a multicenter international randomized controlled study. *J Endourol*. 2014;28(11):1254-5.
 32. Kelsch TA, Patel U. Partial laryngectomy imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2003;24(3):147-56.
 33. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, van der Waal I, Valk J, Meyer CJ, Snow GB. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology*. 1990;177(2):379-84.
-
-

34. Gritzmann N, Czembirek H, Hajek P. Sonographie bei cervikalen Lymphknotenmetastasen. *Radiologie*. 1987;27:18-122.
 35. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Luth WJ, Valk J, van der Waal I, Snow GB. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology*. 1991;180(2):457-61.
 36. Lell M, Baum U, Greess H, Nömayr A, Nkenke E, Koester M, Lenz M, Bautz W. Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *Eur J Radiol*. 2000;33(3):239-47.
 37. Maroldi R, Ravanelli M, Farina D. Magnetic resonance for laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22(2):131-9.
 38. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, Lee IJ. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol*. 2009;19(3):634-42.
 39. C. Cavaliere, V. Romeo, M. Aiello, M. Mesolella, B. Iorio, L. Barbuto, E. Cantone, E. Nicolai, M. Covello. Multiparametric evaluation by simultaneous PET-MRI examination in patients with histologically proven laryngeal cancer. *Eur J Radiol*. 2017;88:47-55.
 40. Cavaliere C, Romeo V, Aiello M, Mesolella M, Iorio B, Barbuto L, Cantone E, Nicolai E, Covello M. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1291-313.
 41. de Bree R, van der Putten L, van Tinteren H, Wedman J, Oyen WJ, Janssen LM, van den Brekel MW, Comans EF, Pruim J, Takes RP, Hobbelink MG, Valdés Olmos R, van der Laan BF, Boers M, Hoekstra OS, Leemans CR. Effectiveness of an (18) F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: The RELAPS multicenter randomized trial. *Radiother Oncol*. 2016;118(2):251-6.
 42. Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck*. 2001;23(11):933-41.
 43. van der Putten L, Hoekstra OS, de Bree R, Kuik DJ, Comans EF, Langendijk JA, Leemans CR. 2-Deoxy-2-[F-18]FDG-PET for detection of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: interobserver variability in reporting. *Mol Imaging Biol*. 2008;10(5):294-303.
 44. Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS. PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):470-80.
 45. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol*. 2008;33(3):210-22.
 46. Salaun PY, Abgral R, Querellou S, Couturier O, Valette G, Bizais Y, Kraeber-Bodéré F. Does 18fluoro-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve recurrence detection in patients treated for head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow-up? *Head Neck*. 2007;29(12):1115-20.
 47. Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK. Imaging in laryngeal cancers. *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(3):209-26.
 48. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-
-

- deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4357-68.
49. Joo YH, Yoo JeR, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim CS, Kim MS. Utility of 18F-FDG PET/CT in supracricoid partial laryngectomy. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(11):1207-12.
 50. Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. Detecting Residual/Recurrent Head Neck Squamous Cell Carcinomas Using PET or PET/CT: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(3):421-32.
 51. Sheikhabaei S, Taghipour M, Ahmad R, Fakhry C, Kiess AP, Chung CH, Subramaniam RM. Diagnostic accuracy of follow-up fdg pet or pet/ct in patients with head and neck cancer after definitive treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(3):629-39.
 52. Loeffelbein DJ, Souvatzoglou M, Wankerl V, Martinez-Moller A, Dinges J, Schwaiger M, Beer AJ. PET-MRI fusion in head-and-neck oncology: current status and implications for hybrid PET/MRI. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(2):473-83.
 53. Bahadur S, Amatya RC, Kacker SK. The enigma of post-radiation oedema and residual or recurrent carcinoma of the larynx and pyriform fossa. *J Laryngol Otol.* 1985;99(8):763-5.
 54. Crosetti E, Pilolli F, Succo G. A new strategy for endoscopic staging of laryngeal carcinoma: multistep endoscopy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32(3):175-81.
 55. Succo G, Garofalo P, Fantini M, Monticone V, Abbona GC, Crosetti E. Direct autofluorescence during CO2 laser surgery of the larynx: can it really help the surgeon? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014 Jun;34(3):174-83.
 56. Brierley JD, Wittekind C, Gospodarowicz MK. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed, 2016.
-
-

I FATTORI DETERMINANTI LA RECIDIVA SUL T

M. SESSA, D. SALSI, D. CUDA

Grazie ai miglioramenti delle conoscenze patogenetiche delle neoplasie, delle tecniche radiologiche e di quelle chirurgiche, nell'ultimo ventennio le indicazioni della chirurgia laringea ricostruttiva si sono ampliate in maniera rilevante. Di conseguenza si è modificata sensibilmente la gestione delle neoplasie laringee in stadio localmente avanzato grazie ai risultati oncologici e funzionali molto soddisfacenti che hanno consentito di ridurre drasticamente il ricorso alla laringectomia totale¹⁴.

Tuttavia, le percentuali di recidiva locale della malattia non sono trascurabili di malattia e spesso non sono strettamente correlate allo stadio della neoplasia.

Lo scopo del presente capitolo è di analizzare i fattori significativamente associati alla recidiva neoplastica locale in base alle migliori evidenze disponibili.

INSUCCESSI LEGATI AL PERCORSO DIAGNOSTICO

Il corretto inquadramento diagnostico delle neoplasie laringee è fondamentale per garantire un trattamento chirurgico adeguato in base all'estensione della patologia.

Il percorso diagnostico moderno delle neoplasie laringee non può prescindere da una valutazione videolaringoscopica ad alta definizione, possibilmente associata a tecniche d'illuminazione che permettano una migliore caratterizzazione tissutale. Una delle tecniche più soddisfacenti è quella che prevede l'uso di una sorgente di luce a banda frequenziale ristretta o NBI (Narrow Band Imaging) al fine di evidenziare pattern vascolari neoplastici non visibili alla luce bianca¹⁻² (fig. 1 e 2).

La TC multistrato con mezzo di contrasto è considerata uno standard radiologico di riferimento nei tumori della laringe. Essa permette di evidenziare, a seconda della localizzazione, le principali vie di diffusione della neoplasia. Il risultato finale è l'adeguata stadiazione del tumore secondo i criteri elencati nella classificazione TNM³.

Per limitare gli errori diagnostici, la refertazione radiologica dovrebbe essere supportata dalla registrazione dell'esame laringoscopico e successivamente discussa in seduta congiunta multidisciplinare. L'otorinolaringoiatra dovrebbe inoltre specificare, in maniera dettagliata, la sede

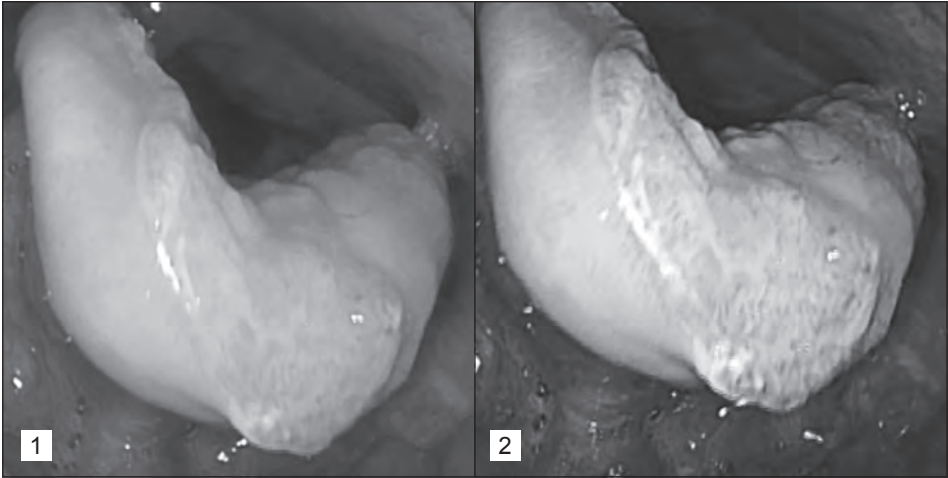


Fig. 1: Visione endoscopica di carcinoma squamocellulare dell'epiglottide in luce bianca (casistica personale).

Fig. 2: Immagine endoscopica in luce NBI riferita al caso precedente. Si nota una maggiore definizione dell'estensione della neoplasia e della neoangiogenesi tumorale (casistica personale).

della lesione neoplastica e i quesiti diagnostici riguardanti l'estensione della malattia verso strutture o spazi anatomici cruciali per la programmazione dell'intervento chirurgico.

La Risonanza Magnetica è riservata alle situazioni in cui la TC non è dirimente, come in caso di sospetta recidiva sottomucosa o infiltrazione cartilaginea⁴. L'utilizzo di bobine di superficie riduce gli artefatti da movimento aumentando la risoluzione delle immagini e di conseguenza l'accuratezza della caratterizzazione tissutale nelle estensioni neoplastiche "sospette" (fig. 3 e 4).

Una recente metanalisi condotta da Leone et al.⁶ dimostra che nei carcinomi laringei recidivati dopo chemio-radioterapia e trattati con chirurgia conservativa a cielo aperto, l'inadeguato inquadramento diagnostico influenza significativamente il controllo locale e la sopravvivenza, specie nelle recidive iniziali (stadio I-II) rispetto ai tumori in stadio localmente avanzato.

INSUCCESSI LEGATI ALL'ESTENSIONE DELLA NEOPLASIA E ALLA TIPOLOGIA DI RESEZIONE

Le resezioni laringee parziali orizzontali a cielo aperto, definitive anche con l'acronimo OPHL, consentono la gestione delle neoplasie in diversi stadi contestualmente al trattamento dei linfonodi del collo. Il ricorso a queste tecniche trova il suo principale impiego nelle neoplasie glottiche e sovraglottiche T2-T3 (fig. 4 e 5) e in casi selezionati di T1b (scarsa esposizione transorale) e T4a (minima estensione extralaringea)⁷⁻⁸.

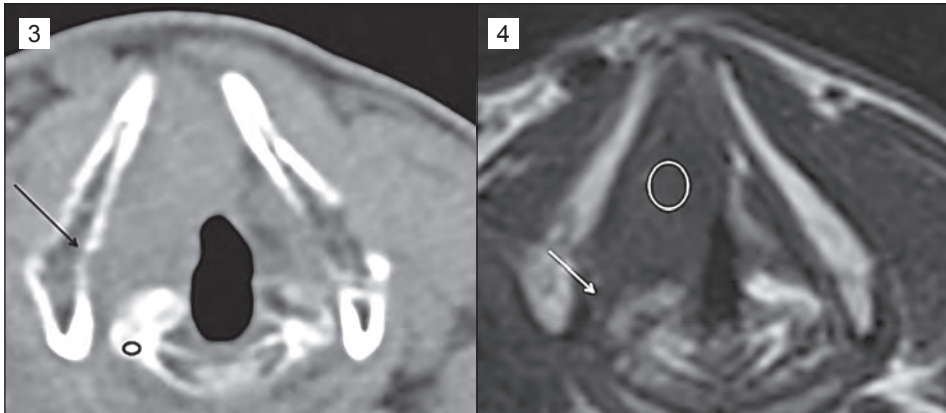


Fig. 3: La TC evidenzia sclerosi della cartilagine aritenoidea (cerchio), infiltrazione focale della cartilagine tiroidea (freccia) ed estensione del tumore allo spazio paraglottico posteriore (casistica personale).

Fig. 4: La RM è riferita al caso della precedente figura. Si noti la maggior definizione della neoplasia (cerchio) con estensione allo spazio paraglottico posteriore (freccia).

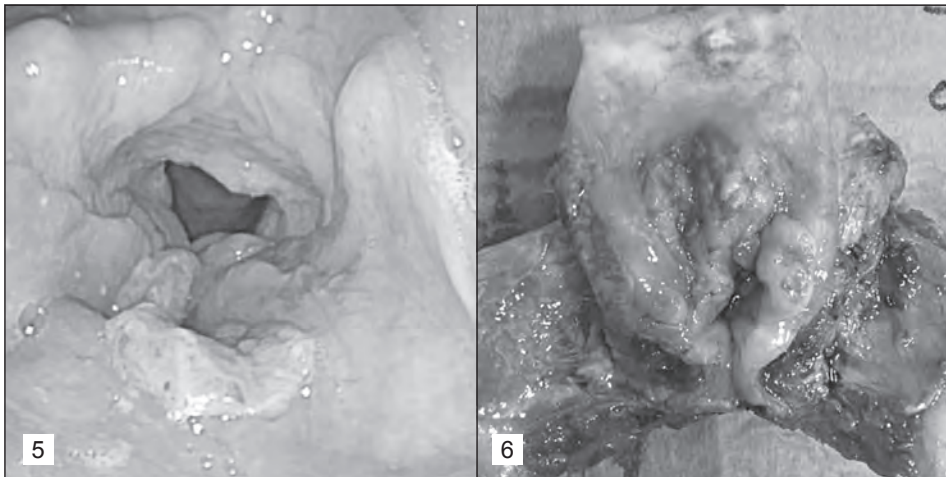


Fig. 5: SCC ulcerato transglottico cT2N0 (casistica personale).

Fig. 6: Laringectomia sovracricoidea (OPHL tipo IIb), si evidenzia lesione ulcerata della faccia laringea dell'epiglottide estesa alla commissura anteriore e lateralmente alle false corde pT2N0 (casistica personale).

L'OPHL è indicata anche in caso di neoplasie recidivanti rT1-rT2-rT3 glottiche-sovraglottiche dopo chirurgia trans-orale laser (TLM) o dopo radioterapia ryT1-ryT2-ryT3⁹ (fig. 7 e 8).

I principali studi sui risultati oncologici della chirurgia ricostruttiva a cielo aperto riportano casistiche in cui le neoplasie sono stratificate in base ai criteri del TNM e gli interventi sono suddivisi in base al piano orizzontale di

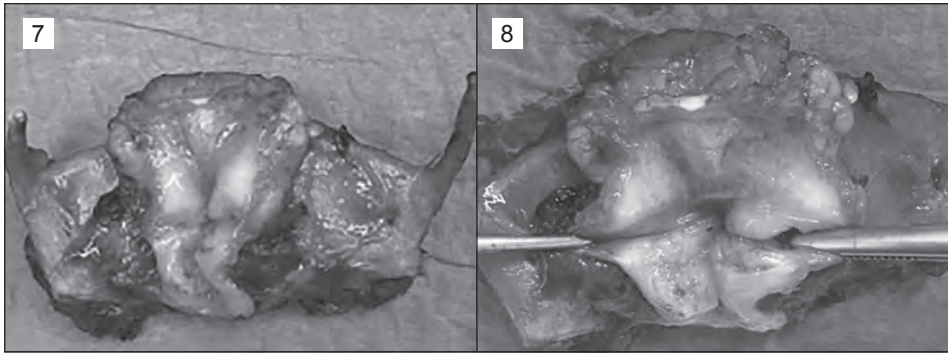


Fig. 7: Laringectomia sovracricoidea OPHL tipo IIa (casistica personale).

Fig. 8: SCC transglottico destro in esiti di RT ryT2 (casistica personale).

resezione e alla pessia confezionata. Questo approccio è tuttavia limitato dall'analisi di dati disomogenei e da una eccessiva sintesi classificativa che non rende giustizia rispetto alle variabilità con cui si confronta il chirurgo nel corso della resezione.

Sulla base di queste considerazioni, nel 2014 il Comitato per la nomenclatura della Società Europea di Laringologia ha formulato la proposta di nuova classificazione delle OPHL¹⁰. Le laringectomie parziali a cielo aperto sono state codificate con l'intento di favorire un linguaggio comune per l'elaborazione omogenea e la standardizzazione dei dati, presupposto imprescindibile per una corretta analisi dei risultati oncologici.

Le recidive locali rappresentano le principali cause d'insuccesso delle OPHL sia negli stadi iniziali (T1-T2) che negli stadi intermedi-avanzati (T3-T4) delle neoplasie laringee. Negli stadi iniziali il trattamento mediante OPHL ha mostrato tassi molto elevati di controllo locale della malattia pari al 97,5% in una casistica di 216 pazienti⁷.

In questa categoria di T il trattamento a cielo aperto, seppur gravato da maggiore morbilità, consente una migliore gestione della neoplasia nei sottotipi III e IV dei T2 che presentano scarsa esposizione transorale e nei casi cT2/pT3 per estensione laterale della neoplasia verso lo spazio paraglottico dove il trattamento mediante TLM mostra tassi di controllo locale decisamente minori¹¹.

Tassi più bassi di controllo locale sono riportati nel lavoro di Atallah¹² nel quale sono analizzati i risultati oncologici delle resezioni sovracricoidi (CIP-CIEP) nei carcinomi in stadio iniziale T1-T2 in una serie di 53 pazienti (87,7% a 5 anni di follow-up).

Non sempre l'incremento dello stadio della neoplasia si associa al minor controllo della stessa come evidenziato dallo studio di Mercante et al.¹³ che analizzano l'adeguatezza delle laringectomie sovracricoidi nella gestione dei T3 glottico-sovraglottici con percentuali molto elevate di controllo locale (96,2% a 5 anni di follow-up).

Nella casistica congiunta dei gruppi di Vittorio Veneto e Torino che analizza i risultati oncologici nei tumori laringei in stadio intermedio e avanzato (T3 e casi selezionati di T4a) trattati mediante OPHL di tipo II e tipo III la percentuale di controllo locale è pari al 90,6%; gli insuccessi legati alla ricaduta su T risultano pari al 68,2% del totale delle recidive¹⁴.

Il tasso di recidive locali presenta percentuali più elevate nei paziente precedentemente trattati (10,4%) rispetto ai quelli non trattati (7,6%) seppur le differenze non siano statisticamente significative⁸.

Nelle OPHL di tipo III il controllo locale dopo resezione sovratracheale è pari a 76% nei pT2, 88% nei pT3 e 64,8% nei pT4a¹⁴. I pregressi trattamenti non sembrano influenzare la percentuale di recidive rispetto ai casi non trattati (16,7% e 13,8% rispettivamente). I parametri che influenzano maggiormente la ricaduta locale sono l'estensione sottoglottica e, in particolare, l'estensione extralaringea sia anteriore che posteriore¹⁴.

Lo stato dei margini ha grande importanza nell'influenzare il controllo locale della malattia, in ogni tipo di resezione¹⁵. Per tali ragioni questo tipo di chirurgia non può prescindere da una diretta collaborazione del patologo che dev'essere adeguatamente informato sull'estensione della lesione e lavorare al congelatore su materiale chirurgico adeguatamente orientato. L'otorinolaringoiatra a tal fine dev'essere in grado di modulare la resezione chirurgica passando da una OPHL di tipo I a quella di tipo II o III se necessario, assicurando al paziente un intervento radicale.

CONCLUSIONI

I fattori prognostici più significativi ai fini della ricaduta tumorale nei carcinomi della laringe trattati con chirurgia a cielo aperto sono rappresentati da un percorso diagnostico scorretto, dalla resezione con margini inadeguati e dall'estensione extralaringea (T4a).

Sono auspicabili tuttavia studi prospettici basati sulla nuova classificazione della Società Europea di Laringologia per un'analisi oncologica più omogenea al fine di definire con maggiore accuratezza il tasso reale delle recidive locali e i relativi fattori prognostici. La ricaduta locale rappresenta a tutt'oggi la principale causa in grado di incidere sulla sopravvivenza libera da malattia e sulla preservazione d'organo.

Bibliografia

1. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, et al. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:409-14.
 2. Piazza C, Del Bon F, Peretti G, et al. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20:472-6.
 3. AJCC. *Cancer Staging Manual*. Eight Edition Springer; 2017.
 4. Maroldi R, Ravanelli M, Farina D. Magnetic resonance for laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22:131-9.
 5. Ravanelli M, Farina D, Rizzardi P, et al. MR with surface coils in the follow-up after endoscopic laser resection for glottic squamous cell carcinoma: feasibility and diagnostic accuracy. *Neuroradiology*. 2013;55:225-32.
 6. Leone CA, Capasso P, Topazio D, et al. Supracricoid laryngectomy for recurrent laryngeal cancer after chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36:439-449.
 7. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Benefit and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, part A: Early-to intermediate-stage glottic carcinoma. *Head Neck*. 2016;1:333-40.
 8. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Benefit and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, part B: Intermediate and selected advanced stage laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2016;1:649-57.
 9. Pellini R, Pichi B, Ruscito P, et al. Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: a multi-institutional series. *Head Neck*. 2008;30:372-9.
 10. Succo G, Peretti G, Piazza C, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:2489-96.
 11. Peretti G., Piazza C., Mensi MC, et al. Endoscopic treatment of cT2 glottic carcinoma: prognostic impact of different pT subcategories. *Ann Otol Rhinol*. 2005;114:579-86.
 12. Atallah I, Berta E, Coffre A, et al. Supracricoid partial laryngectomy with crico-hyoido-epiglottopexy for glottic carcinoma with anterior commissure involvement. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37:188-194.
 13. Mercante G, Grammatica A, Battaglia P, et al. Supracricoid partial laryngectomy in the management of T3 laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Nov;149(5):714-20.
 14. Succo G, Fantini M, Rizzotto G. Supratracheal partial laryngectomy: indications, oncologic and functional results. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr;25(2):127-132.
 15. Gallo A, de Vincetiis, Della Rocca C, et al. Evolution of precancerous laryngeal lesions: a clinicopathology study with long-term follow-up on 259 patients. *Head Neck*. 2001;23:42-7.
-
-

I FATTORI DETERMINANTI GLI INSUCCESSI SU N

S. ZORZI, M. ATAC, M. ANSARIN

Le recidive linfonodali nei pazienti trattati per tumori nel distretto testa-collo sono descritte in percentuali variabili tra 10%-15%, e rappresentano la più comune causa di decesso correlato alla malattia in questi pazienti¹. Come nelle altre sedi del distretto, in particolare orofaringe e cavo orale, il carcinoma squamoso ha nella laringe un pattern di crescita a prevalente sviluppo loco-regionale e le metastasi ai linfonodali regionali rappresentano il singolo fattore prognostico più rilevante nell'influenzare negativamente la prognosi, facendola decrescere del 30%-50%². Stimare i fattori che determinano recidive linfonodali dopo chirurgia conservativa della laringe è complesso, sia per i pochi dati specifici in letteratura sia per l'eterogeneità dei dati stessi, perlopiù riferiti a studi che includono gruppi di pazienti diversi tra loro in termini di stadio di malattia, indicazioni terapeutiche, trattamento subito e quindi difficilmente comparabili. I dati della letteratura riportano percentuali di recidiva su N tra 0%-5% nei pazienti pN0 dopo svuotamento radicale modificato (MRND) o selettivo (SND), mentre sono lievemente più basse per i pN+ dopo MNRD². Rizzotto et al. in uno studio condotto su 399 pazienti sottoposti a laringectomia parziale sovra-cricoidea, riportano tassi di recidiva regionale del 2,5% e loco-regionale del 3,2%; nello stesso lavoro vengono anche analizzati 70 pazienti sottoposti a laringectomia sovra tracheale, nei quali il tasso di recidiva linfonodale è stata del 4,2³. Le recidive linfonodali non sono dunque frequenti; nonostante ciò questi quadri clinici sono rilevanti dal punto di vista oncologico in quanto rappresentano la condizione clinica con il potenziale prognostico più sfavorevole in termini di sopravvivenza, rispetto anche alla stessa recidiva locale. La sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con recidiva locale infatti è riportata in intervalli tra il 18% e il 65%, mentre per pazienti con recidiva linfonodale o a distanza non supera il 5%⁴.

Come già detto non disponiamo di una vera e propria letteratura dedicata, ovvero non esistono dati prospettici e/o oncologicamente omogenei che consentono di elaborare un modello predittivo delle recidive su N nei pazienti sottoposti a chirurgia ricostruttiva della laringe. Disponiamo piuttosto di alcune esperienze monocentriche o multicentriche, con dati perlopiù retrospettivi, il cui valore però è limitato dall'alta variabilità già menzionata, che li rende poco comparabili. Le competenze acquisite dalla comunità scientifica in 150 anni di chirurgia laringea (T. Billroth: prima

laringectomia 1873) relative alle caratteristiche cliniche e biologiche del carcinoma laringeo e al suo comportamento biologico, ci consentono oggi di sapere in quali manifestazioni della malattia primitiva è più probabile la diffusione linfatica. Ne deriva il fatto che la miglior strategia nel prevenire le recidive linfonodali è l'adeguato trattamento della malattia iniziale come descritto nelle principali linee guida vigenti, basandosi su una meticolosa stadiazione della malattia e dalle sue caratteristiche biomolecolari. Per deduzione il fattore che più di tutti determinerà l'insuccesso su N sarà la non appropriatezza della strategia adottata per il controllo di N nella malattia primitiva.

Dunque per una corretta analisi dei possibili fattori di rischio che influenzano la recidiva linfonodale si deve tenere conto di due variabili fondamentali: le caratteristiche della neoplasia primitiva (istologia, sottosede e stadio) e le tipologie di trattamento praticate nella cura della malattia primitiva. Inoltre è necessaria una distinzione concettuale fondamentale tra la recidiva di metastasi linfonodali presenti al trattamento della malattia primitiva e quindi trattate (vere recidive rN+) e le manifestazioni tardive di N (pT0cN+) in pazienti cN0 alla diagnosi della malattia primitiva e non sottoposti a trattamento profilattico del collo (chirurgico o non chirurgico). Questi due subset di pazienti rappresentano entità cliniche diverse e differenti impatti prognostici: le prime si possono definire vere recidive e normalmente accompagnate da una prognosi più sfavorevole, complice la biologia stessa della malattia (recidiva) e la minor disponibilità di trattamenti curativi disponibili in quanto già utilizzati interamente o in parte per la cura della malattia primitiva; le seconde sono concettualmente la manifestazione clinica tardiva di micrometastasi (m+) o isolate cellule tumorale (i+) probabilmente già presenti alla diagnosi della malattia primitiva ma occulte e quindi non documentabili anche con le metodiche diagnostiche più evolute attualmente a disposizione (PET, RM, FNA).

Per quanto riguarda le prime ovvero quelle che possiamo considerare vere recidive di N, la loro comparsa e la loro possibilità di recupero dipende soprattutto dal trattamento precedente a livello delle stazioni linfatiche del collo durante la cura del tumore primitivo. Il trattamento d'elezione di cN+ nella malattia primitiva è la chirurgia, mentre la radioterapia (RT) riveste un ruolo prevalentemente adiuvante nei casi di pN > 2, extracapsularietà o controlateralità delle metastasi. Diversamente le stazioni linfonodali sono irradiate a scopo curativo quando il T viene trattato con RT o radiochemioterapia (CRT), anche se questo non sempre avviene se il T è un tumore iniziale (stadio I-II) e a basso rischio di diffusione linfatica, come ad esempio i tumori glottici^{5,6}.

Controversa e più complessa invece è la gestione dei pazienti con malattia primitiva cN0 per i quali non esistono linee guida condivise. Storicamente la linfadenectomia profilattica nei tumori testa-collo viene suggerita quando il rischio di metastasi linfonodale è superiore al 15%-20%⁷⁻⁹. In particolare da anni si discute l'opportunità di sottoporre a stretta sor-

veglanza clinico strumentale alcuni stadi di malattia dei tumori testa collo per ridurre la morbilità delle linfadenectomie mantenendo invariata la sopravvivenza. L'ipotesi si basa sul ragionamento che in questi pazienti la diagnosi precoce della metastasi linfonodale e quindi il suo tempestivo trattamento, consentirebbe di ottenere una prognosi e una sopravvivenza comunque sovrapponibili a quelle pazienti trattati a scopo profilattico, come riportato da Van den Brekel et al¹⁰. In questo studio prospettico infatti, una popolazione di T1-2 cN0 del distretto testa-collo è sottoposta a trattamento esclusivo di T per via transorale con laser CO₂ e candidata a stretto follow-up clinico ecografico sul collo (ogni 8 settimane) con FNA nei casi sospetti; il 18% dei pazienti ha riportato metastasi tardive, di queste il 71% è stato recuperato ed il tasso di ricaduta successiva su N è stato del 6%, simile a quanto riportato per i trattamenti profilattici. In ambito laringeo questo principio è largamente praticato in subordine alle sottosedi colpite. È noto infatti come vi sia un basso rischio di recidiva su N nei tumori glottici per via della scarsa presenza di collettori linfatici, e pertanto negli stadi iniziali T1-2N0 è prassi comune non praticare lo svuotamento profilattico¹¹. È comunque oggetto di discussione il trattamento profilattico del collo cN0 di alcuni T2 glottici^{12,13}, che rappresentano una categoria piuttosto eterogenea di neoplasie, con potenziali di diffusione linfatica maggiori in alcune alle sottosedi coinvolte dalla malattia: cordo ventricolare, glottico sottoglottico, cordo commissurali, cordo commissuro ventricolari.

Nella nostra esperienza questa classe di neoplasie ha mostrato un tasso di malattia su N sufficientemente basso da escludere la linfadenectomia profilattica di routine, in considerazione anche del fatto che questi pazienti vengono trattati come prima indicazione presso il nostro centro, per via mini invasiva¹⁴. In questo studio su 590 pazienti con tumori glottici in stadio iniziale-intermedio, trattati solo su T con microchirurgia-transorale con laser (TLM), il tasso di recidiva regionale a 5 anni è del 1,2% e locoregionale dell'1%, in una popolazione di pT1-pT3 cN0. Mentre si ritiene condivisibile la linfadenectomia precauzionale per le neoplasie glottiche in stadio localmente più avanzato (T3-T4), sempre in accordo alla procedura chirurgica adottata (open vs. endoscopica).

Meritano invece una trattazione a parte i tumori sovra glottici, notoriamente dotati di un più elevato potenziale metastatizzante linfonodale. Ciò è dovuto ad una maggiore espressione e rappresentazione dei collettori linfatici, a livello dello spazio preepiglottico (SPE), ovvero quella regione della laringe sovra glottica composta da grasso e fibre collagene. Lo SPE è delimitato superiormente dal legamento io-epiglottico e dalla membrana tiro-ioidea, anteriormente dalla cartilagine tiroidea e dal legamento tiro-epiglottico e postero-inferiormente dalla cartilagine dell'epiglottide. Werner et al. hanno studiato l'architettura del drenaggio linfatico in 850 specimen utilizzando tecniche di analisi microscopica abbinata a studi linfografici in vivo e in vitro, riscontrando che la linfa dallo SPE drena lateralmente

attraverso la parte laterale della membrana tiro-ioidea (porzione anteriore dello SPE) in direzione medio laterale attraverso un numero variabile da 3 a 6 canali linfatici¹⁵. Lo SPE è frequentemente coinvolto nei carcinomi della regione sovraglottica e la sua rimozione è parte integrante nelle fasi chirurgiche di un intervento di laringectomia parziale ricostruttiva (sovra-cricoidea o sovraglottica); Gregor et al. riportano invasione dello SPE nel 62,5% dei casi in studio su 80 laringi resecate¹⁶.

Joo et al. hanno studiato la correlazione tra SPE e la diffusione linfatica in un gruppo di 42 pazienti sottoposti a laringectomia parziale sovra cricoidea: nel 24% dei pazienti lo SPE risultava coinvolto da malattia e di questi il 70% aveva metastasi laterocervicali mentre solo 15% dei pazienti con SPE non coinvolto da malattia ha riportato metastasi latero cervicali. Ciò pone l'accento sul fatto che data l'alta linfocilia dei tumori sovraglottici, per prevenire le recidive su N il trattamento del T primitivo non può prescindere dal trattamento di N anche a scopo profilattico. A differenza dei tumori glottici infatti va attentamente considerato lo svuotamento profilattico anche nei tumori in stadio localmente non avanzato (almeno nei T2), riservando solo ai pazienti in stadio T1 e solo T2 selezionati, la decisione di non praticare la linfadenectomia precauzionale¹¹ il dibattito sulla gestione del collo cN0 nei tumori sovraglottici è comunque ancora oggi oggetto di discussione.

Nel tentativo di individuare i fattori capaci di influenzare le recidive su N, Haapaniemi et al. riportano un'analisi multivariata condotta in un gruppo di 316 pazienti affetti da carcinoma laringeo¹⁸; le evidenze sono che il sesso femminile (recidive in 23% vs. 5% $p < 0,01$), le localizzazioni non glottiche (14% vs 3% $p < 0,01$), la presenza di cN+ (13% vs 5% $p = 5,029$) e gli stadi avanzati III-IV (10% vs 4% $p = 5,013$) risultano essere fattori predittivi per lo sviluppo di recidive su N (tab. 1).

Un altro studio condotto Kilic et al. mostra un'analisi in 85 pazienti sottoposti a laringectomia parziale ricostruttiva, tenendo conto di diverse variabili: l'estensione della malattia allo SPE, allo spazio paraglottico (SPG), lo spessore di invasione profonda della malattia, i margini intraoperatori positivi e l'invasione perineurale. Ne risultava che l'invasione dello SPG e lo spessore d'infiltrazione in profondità sono fattori prognostici statisticamente significativi per sviluppo di metastasi linfonodali¹⁹.

Anche Joo et al. riportano un'analisi su campione di pazienti sottoposti a laringectomie parziali sovra-cricoidee, rilevando tra SPG e metastasi linfonodali una correlazione statisticamente significativa²⁰. Circa lo spessore d'infiltrazione, mentre nei tumori del cavo orale (lingua mobile) questa variabile mostra una correlazione statisticamente significativa fra l'invasione profonda maggiore o uguale a 4 mm e l'alta probabilità di metastasi laterocervicali tale da giustificarne lo svuotamento profilattico, non esiste una letteratura consistente per quanto riguarda il suo valore predittivo nella laringe, gravata anche da una variabilità anatomica e conformazionale nelle varie sottosedie che rende meno standardizzabile l'uso di que-

Factor	Recurrence in general			Local recurrence			Regional recurrence			Distance recurrence	
	<i>p</i> value	Risk group	HR (95% CI)	<i>p</i> value	Risk group	HR (95% CI)	<i>p</i> value	Risk group	HR (95% CI)	<i>p</i> value	Risk group
Age, < 60 vs 60 y or older	N.S.			N.S.			N.S.			N.S.	
Sex	N.S.			N.S.			.008	Female	5.3 (1.6-18.1)	N.S.	
WHO performance status (0 vs 1-4)	.037	1-4	2.1 (1.0-4.3)	.018	1-4	2.9 (1.2-7.0)	N.S.			N.S.	
Tumor localization (glottic vs other)	N.S.			N.S.			.017	Other	4.9 (1.3-18.1)	N.S.	
Histological grade (I vs II-III)	N.S.			N.S.			.061	II-III	3.8 (0.9-15.1)	N.S.	
T classification (T1-2 vs 3-4)	N.S.			N.S.			N.S.			N.S.	
N classification (N0 vs N+)	.018	N+	2.7 (1.2-6.2)	N.S.			N.S.			N.S.	
Nonsurgical primary treatment	.008	Yes	2.2 (1.2-3.9)	.009	Yes	2.4 (1.3-4.7)	N.S.			N.S.	

ABBREVIATIONS: HR = HAZARD RATIO; CI = CONFIDENCE INTERVAL; N.S = NON SIGNIFICANT;
WHO = WORLD HEALTH ORGANIZATION; N0 = NO NODAL METASTASIS; N+ = NODAL METASTASIS
SIGNIFICANT P VALUES ARE SHOWN IN BOLDFACE
VALUES WITH P > .1 ARE MARKED N.S.

Tab. 1: Results of multivariate analysis on potential factors predicting the risk of recurrence. Tratta da: Hapaniemi et al. Predictive factors and treatment outcome of laryngeal carcinoma recurrence. *Head Neck*. 2017 Mar;39(3):555-563.

sto parametro. Yilmaz et al. hanno riportato che un'invasione profonda di 3,2 mm è statisticamente significativa nel favorire la metastatizzazione linfonodale, suggerendo pertanto in tali casi lo svuotamento profilattico²¹. Questa trattazione infine non può non tenere conto di un particolare setting di pazienti ovvero i portatori di carcinoma squamoso laringeo recidivo rT+cN0, per i quali il rischio principale è la metastasi occulta associata alla recidiva locale e per i quali è comunque ancor più difficile elaborare un modello predittivo di recidiva su N. L'orientamento terapeutico in questo setting di pazienti è più complesso ab initio perché impone un bilancio tra i benefici oncologici di uno svuotamento profilattico del collo, teoricamente auspicabile, e il rischio di complicanze severe associate ad aumentata morbilità (ritardo di guarigione, fistola, ipocalcemia etc) dovuti allo svuotamento concomitante alla chirurgia di recupero². In uno studio retrospettivo monocentrico condotto da Birkeland et al. su 203 pazienti portatori di recidiva di carcinoma laringeo cN0, sono risultati positivi per metastasi occulte ai linfonodi il 17% dei pazienti; dall'analisi univariata sono risultati fattori predittivi di metastasi occulte gli stadi T4 (T4 34% vs non-T4 12%

$p = 0,003$) e i tumori sovraglottici (sovraglottici 28% vs. non sovraglottici 10% $p = 0,006$). Dall'analisi bivariata stratificando la sede e il T, diventa ancor più significativa la predittività di metastasi occulte nei T4 sovraglottici (50% vs 13%; $P = 0,000006$). Altri fattori clinici analizzati come lo stadio iniziale, lo stato di N alla diagnosi della malattia primitiva e il tempo di comparsa della recidiva non sono invece risultati fattori predittivi di metastasi occulte²². La stessa raccomandazione di eseguire lo svuotamento linfonodale nei rT3-T4 sovraglottici viene riportata anche da Yao et al.²³. Anche dal punto di vista biomolecolare il processo di metastatizzazione è ancora prevalentemente un evento poco conosciuto in termini patologici e biologici, che si verifica purtroppo in tutti i tipi di tumori. In questo contesto, nei tumori laringei come in altri tipi di tumori testa e collo, molte vie sono state descritte come coinvolte in malattie metastatiche quali EMT, EFGR, PI3K, ipossia, angiogenesi, metabolismo ecc., che rispecchiano l'eterogeneità del processo che può differenziare anche da paziente a paziente. C'è chiaramente un'esigenza urgente di capire il processo di metastatizzazione e molti studi mirano a investigare se esiste un modo per stabilire questo meccanismo²⁴.

Le possibilità di recuperare chirurgicamente una recidiva su N sono strettamente legate al tipo di trattamento praticato per la cura del tumore primitivo, e in particolare il tipo di linfadenectomia adottata. Indipendentemente da tutte le altre variabili che possono condizionare la prognosi del paziente con rN+ quali il pTNM e la sottosede, è accettato che i pazienti dopo uno svuotamento radicale (RND) o radicale modificato (MRND) sono tendenzialmente considerati non-recuperabili chirurgicamente, al contrario dopo un svuotamento selettivo (SND) sono più facilmente candidabili a recupero chirurgico². Si può quindi affermare che la tecnica chirurgica adottata per il trattamento di N primario condiziona irrimediabilmente la possibilità di trattare successivamente la recidiva e quindi la sopravvivenza del paziente. Questo principio si inserisce in un contesto più ampio, sostenuto dall'evidenza che la scelta di praticare linfadenectomie profilattiche selettive non solo consente il recupero delle eventuali ricadute, ma riduce il potenziale di morbidità e complicanze dovuto ad una chirurgia del collo non-selettiva. Diversi autori infatti suggeriscono lo svuotamento selettivo per ridurre i danni a carico del dotto toracico, nervi frenico e accessorio^{2,25} basandosi sul fatto che il rischio di metastasi occulte a livelli IIb e IV può essere sufficientemente basso da giustificarne la non asportazione. Ferlito et al. in un'analisi comparativa di 7 studi prospettici multicentrici con una popolazione di 272 pazienti affetti da carcinoma della laringe con cN0 sottoposti a linfadenectomia profilattica, solo 1,4% dei pazienti mostrava metastasi occulte al IIb e 3,4% al IV livello²⁶.

In conclusione le recidive di N sono influenzate dai fattori che favoriscono la metastatizzazione nella malattia primitiva (dimensione, fissità, lateralità rispetto a T), dai fattori riguardanti sede e stadio di malattia (stadi avanzati di T, tumori sovraglottici, interessamento dello SPE, sesso femminile e

T con cN+ alla diagnosi primitiva) ma soprattutto sono influenzate dagli orientamenti terapeutici inappropriati per la cura della malattia iniziale. La prognosi delle ricadute linfonodali è generalmente sfavorevole e un'attenta stadiazione e selezione sono fondamentali affinché l'atto chirurgico di recupero sia giustificato a scopo terapeutico col fine di migliorare la sopravvivenza. Questo principio è applicabile in pazienti portatori di recidiva su N omolaterale e/o marginale a campo di svuotamento o in colli non sottoposti ad alcun trattamento precedente. Non è invece applicabile nei casi di pazienti con recidiva in campo di trattamento: in tal caso l'atto chirurgico è giustificato a scopo palliativo e/o sintomatico, oppure per evitare al paziente percorsi dolorosi, ma in ogni caso non per allungare la sopravvivenza.

Bibliografia

1. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000 Mar;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
 2. Spriano G, Manciocco V, et al. Il trattamento dell'N nel carcinoma della laringe. In: Relazione ufficiale "Attualità in oncologia laringea". XCVII congresso nazionale SIO. 2010.
 3. Rizzotto G, et al. Subtotal laryngectomy: outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jun;269(6):1635-46. doi: 10.1007/s00405-012-1928-4.
 4. Li PJ, Hu WH, Jin T. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2016 Jan;4(1):70-76. Epub 2015 Oct 29.
 5. Ansarin M, Cattaneo A, et al. Retrospective analysis of factors influencing oncologic outcome in 590 patients with early-intermediate glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2017 Jan;39(1):71-81. doi: 10.1002/hed.24534. Epub 2016 Jul 25.
 6. Mendenhall WM, Mancuso AA, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Amdur RJ, Villaret DB. Multidisciplinary management of laryngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2 Suppl):S12-4. Review.
 7. Robbins KT. Indications for selective neck dissection: when, how, and why. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14:1455-1464.
 8. Martin H. The case for prophylactic neck dissection: 1951. *CACancer J Clin*. 1990;40:245-251.
 9. Weiss MH, Narrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:699-702.
 10. Van den Brekel MWM. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Feb;125(2):153-6.
 11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 2.2017 (www.nccn.org).
 12. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 2008 Apr;118(4):676-9. doi: 10.1097/MLG.0b013e31815f6f25.
 13. Rodrigo JP, Cabanillas R, Franco V, Suárez C. Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of the N0 neck in T1-T2 unilateral supraglottic cancer. *Head Neck*. 2006 Jun;28(6):534-9.
 14. Ansarin M, Cattaneo A, De Benedetto L, Zorzi S, Lombardi F, Alterio D, Rocca MC, Scelsi D, Preda L, Chiesa F, Santoro L. Retrospective analysis of factors influencing oncologic outcome in 590 patients with early-intermediate glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2017 Jan;39(1):71-81. doi: 10.1002/hed.24534. Epub 2016 Jul 25.
 15. 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 Apr; 25(4):322-32.
 16. Gregor RT. The preepiglottic space revisited: is it significant? *Am J Otolaryngol*. 1990 May-Jun;11(3):161-4.
-
-

17. Joo YH, Park JO, Cho KJ, Kim MS. Relationship between preepiglottic space invasion and lymphatic metastasis in supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014 Sep;7(3):205-9. doi: 10.3342/ceo.2014.7.3.205. Epub 2014 Aug 1.
 18. Haapaniemi A, Väisänen J, Atula T, Alho OP, Mäkitie A, Koivunen P. Predictive factors and treatment outcome of laryngeal carcinoma recurrence. *Head Neck*. 2017 Mar;39(3):555-563. doi: 10.1002/hed.24642. Epub 2016 Nov 30.
 19. Kilic C, Tuncel U, Kaya M, Comert E, Ozlugedik S. Long-Term Results of Partial Laryngectomized Patients. *J Craniofac Surg*. 2016 Oct;27(7):e698-e701.
 20. Joo YH, Park JO, Cho KJ, Kim MS. Relationship between paraglottic space invasion and cervical lymph node metastasis in patients undergoing supracricoid partial laryngectomy. *Head Neck*. 2012 Aug;34(8):1119-22. doi: 10.1002/hed.21892. Epub 2011 Nov 11.
 21. Yilmaz T, Gedikoğlu G, Gürsel B. The relationship between tumor thickness and clinical and histopathologic parameters in cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Sep;129(3):192-8.
 22. Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT, Bradford CR, McHugh JB, Brenner JC, Spector ME. Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Mar;154(3):473-9. doi: 10.1177/0194599815627811. Epub 2016 Feb 16.
 23. Yao M, Roebuck JC, Holsinger FC and Myers JN: Elective neck dissection during salvage laryngectomy. *Am J Otolaryngol*. 2005;26:388-392.
 24. Tonella L1, Giannoccaro M1, Alfieri S2, Canevari S3, De Cecco L4. Gene Expression Signatures for Head and Neck Cancer Patient Stratification: Are Results Ready for Clinical Application? *Curr Treat Options Oncol*. 2017 May;18(5):32. doi: 10.1007/s11864-017-0472-2.
 25. Villaret AB, Piazza C, Peretti G, Calabrese L, Ansarin M, Chiesa F, Pellini R, Spriano G, Nicolai P. Multicentric prospective study on the prevalence of sublevel IIb metastases in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Sep;133(9):897-903.
 26. Ferlito A, Silver CE, Suárez C, Rinaldo A. Preliminary multi-institutional prospective pathologic and molecular studies support preservation of sublevel IIB and level IV for laryngeal squamous carcinoma with clinically negative neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Feb;264(2):111-4.
-
-

LE CAUSE DI INSUCCESSO FUNZIONALE

C. A. LEONE, S. SICIGNANO,
G. RUSSO, M. MAFFEI, P. CAPASSO

INTRODUZIONE

La chirurgia ricostruttiva della laringe ha come obiettivo l'asportazione radicale del tumore conservando le tre funzioni precipue della laringe: fonatoria, deglutitoria e respiratoria. Il cardine di questa chirurgia, ai fini del recupero funzionale, è rappresentato dalla "unità crico-aritenoidea". Dal punto di vista chirurgico risulta perciò importantissimo il mantenimento di questa struttura ed il rispetto di alcuni accorgimenti quali la preservazione del peduncolo vascolo-nervoso e del cappuccio mucoso aritenoideo; la riabilitazione post-operatoria deve essere iniziata precocemente per evitare l'insorgenza di fibrosi cicatriziali che riducono la motilità aritenoidea¹.

Gli out come funzionali che conseguono all'intervento chirurgico sono strettamente correlati all'estensione del tumore, al tipo di intervento (possibilità di preservare il bordo libero dell'epiglottide e una o entrambe le unità cricoaritenoidee) alla tecnica chirurgica (preservazione del nervo laringeo superiore) all'età ed allo stato di salute del paziente, ad un adeguato percorso riabilitativo e non per ultimo alla radioterapia neoadiuvante/adiuvante. Ovvvia conseguenza è l'estrema variabilità dei dati descritti in letteratura dai vari autori.

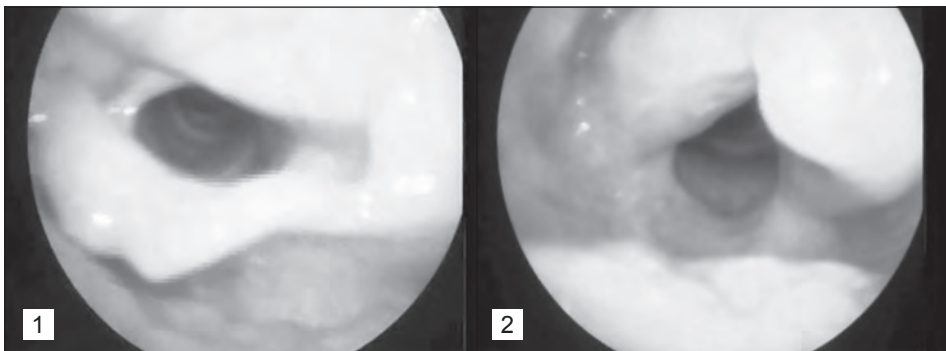


Fig. 1: Cricoioidoepiglottopessia (OPHL tipo II A).

Fig. 2: Cricoioidopessia (OPHL tipo II B).

In questo capitolo verranno trattati in maniera analitica le cause di insuccesso relative alle tre funzioni laringee:

- RESPIRATORIA,
- DEGLUTITORIA,
- FONATORIA.

INSUCCESSO RESPIRATORIO

Il ritardato o mancato evento di decannulazione è la più evidente espressione dell'insuccesso respiratorio ed è associato alla presenza di stenosi laringee, granulazioni e nel caso della CIEP dalla caduta della epiglottide. In letteratura il timing della decannulazione oscilla in un ampio range tra 7 e 105 giorni, con un tasso generale che si attesta tra 85 e 100% (stratificato per tipo di intervento al 98% per CIEP e 86 per la CIP²); ritardi sono associati ad aumento del tempo di ospedalizzazione con aumentato rischio di comorbidità³.

I fattori correlati a tale insuccesso sono:

- l'età avanzata del paziente,
- parametri polmonari preoperatori (FEV-1 < 70%),
- presenza di edema aritenoidico,

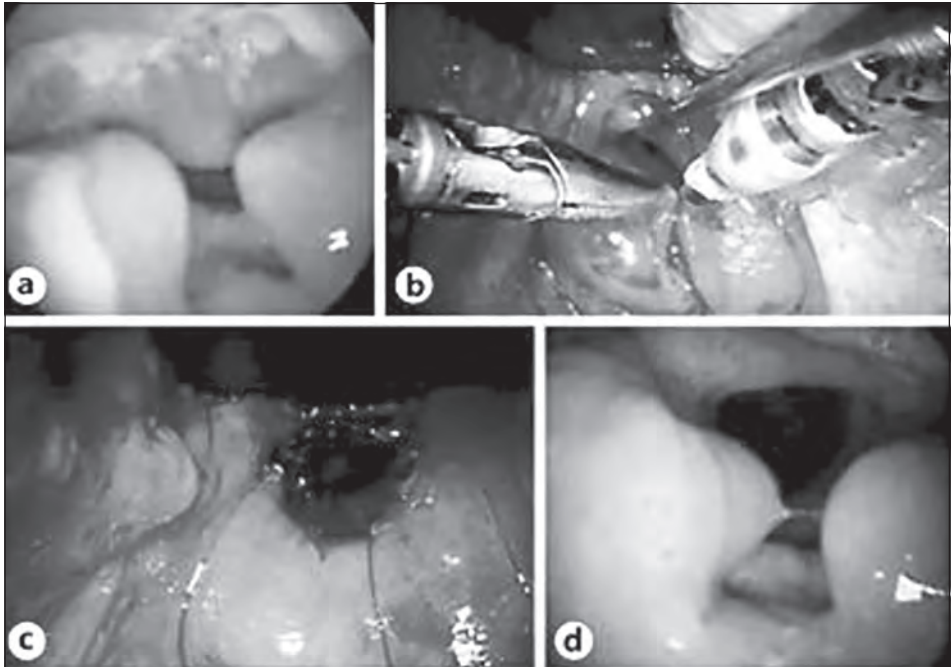


Fig. 3: Scivolamento inferiore dell'epiglottide in paziente operato di CIEP trattato a distanza di 3 mesi con epiglottidectomia trans-orale robotica.

- difetti chirurgici della plessia,
- resezione aritenoidea,
- tipo di ricostruzione⁴.

Il fattore età va inteso non esclusivamente come età anagrafica; il limite dei 65 anni, superato il quale si poneva controindicazione relativa, attualmente deve essere piuttosto inteso come età biologica adattato al singolo paziente, specialmente in considerazione del percorso riabilitativo.

Nell'ambito della procedura chirurgica particolare attenzione ai fini del buon risultato respiratorio va posta nel confezionamento della plessia tra l'osso ioide e la cartilagine cricoide, poiché eventuali scivolamenti della stessa possono determinare difficoltà respiratoria acuta.

Il tipo di ricostruzione influenza fortemente il successo della chirurgia ricostruttiva laringea; nel caso della CIEP la porzione residua dell'epiglottide va gestita attentamente durante la ricostruzione, poiché quest'ultima se dislocata determina un sicuro insuccesso dal punto di vista respiratorio con il rischio di dover ricorrere ad una successiva exeresi.

INSUCCESSO DEGLUTITORIO

Come anticipato, gli insuccessi sono principalmente riconducibili al sacrificio di una unità aritenoidea, in secondo ordine alla asportazione della epiglottide e al ridotto movimento di retropulsione della baselingua, nonché ad eventuali anchilosi delle unità cricoaritenoidee conservate. Vanno inoltre prese in considerazione gli insuccessi dovuti a sequele a carico del nervo laringeo superiore, e in misura inferiore al nervo glossofaringeo e ipoglosso, poiché pregiudicano il riflesso della tosse.

L'intervento di OPHL è associato a un ridotto movimento del dorso della lingua, dell'epiglottide e una ridotta elevazione ed anteriorizzazione della laringe; inoltre nella CIEP II si assiste anche a una ridotta escursione della epiglottide. In seguito a OPHL tipo II b viene compromesso sia il movimento del dorso della lingua che della base lingua sia elevazione³.

Secondo alcuni autori, fattori che possono compromettere l'esito funzionale deglutitorio post laringectomia parziale sono l'età, la resezione aritenoidea, il tipo di ricostruzione e l'eventuale radioterapia postoperatoria, ma non ci sono risultati univoci in merito³.

La disfagia rappresenta la complicanza più comune, con un'incidenza complessiva che varia tra 32% e 89%⁵.

La misura del risultato relativo alla funzionalità deglutitoria è dato dal tempo di rimozione del sondino naso gastrico che si verifica in genere tra il 92 ed il 100% dei casi tra i 10 e gli 88 giorni post-intervento³.

Mediamente una ripresa dell'alimentazione per os avviene nel 90% dei casi entro i 30 giorni post-operatori. Diabete, BPCO e ritardi nella rimozione della cannula tracheostomica possono ritardare il primo pasto⁴.

Principale conseguenza dell'incapacità deglutitoria è l'aspirazione, che si verifica nel postoperatorio dal 30 al 100% dei casi con un recupero spontaneo entro 6 mesi dal 15 al 80,4%. Nel lungo termine persiste aspirazione tra il 12,9 ed il 67% dei casi ma una minima aspirazione cronica sembra essere ben tollerata complicandosi con polmoniti ad ingestis tra 0 e 21,7%. Altri sintomi riportati sono la ritenzione di materiale alimentare, la presenza di spillage prematuro e la necessità di ripetuti atti deglutitori³. Secondo Bron et al. un completo recupero funzionale non avviene prima di 6-12 mesi dall'intervento⁶. Nei casi più gravi si ricorre all'allestimento di una gastrostomia percutanea o si effettua una totalizzazione laringea³. La quantificazione di tale insuccesso avviene attraverso la valutazione della aspirazione tracheale, penetrazione laringea, la presenza di ristagno faringeo e di caduta predeglutitoria.

Le metodiche strumentali validate in letteratura sono la FEES (valutazione endoscopica funzionale della deglutizione) e la VFS (videofluoroscopia) che consentono di documentare:

- caduta predeglutitoria (spillage): valutazione diretta VFS/FEES;
- penetrazione/inalazione predeglutitoria: valutazione diretta VFS/FEES;
- inalazione intradeglutitoria: valutazione diretta VFS/valutazione indiretta FEES;
- inalazione postdeglutitoria: valutazione diretta VFS/FEES;
- valutazione dei ristagni: valutazione diretta VFS/FEES⁷.

Schindler et al. hanno dimostrato in una review della letteratura come non esista attualmente un test di valutazione della disfagia post laringectomia parziale univoco e come i dati relativi all'out come deglutitoria post chirurgica siano riportati dagli autori con estrema variabilità. Solo pochi studi si affidano a scale validate per lo studio della disfagia come la penetration-aspiration scale (PAS) e la Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS). Il parametro più discusso è la presenza e severità dell'aspirazione tracheale; altre out come considerate dagli autori sono la tosse riflessa o restrizioni dietetiche eventuali³.

Il problema va affrontato mediante la giusta strategia riabilitativa secondo Luna Ortiz et al., i quali dimostrano come i pazienti che si sottopongono ad adeguata riabilitazione siano più precoci dei non riabilitati nell'iniziare la nutrizione orale e come l'aspirazione possa essere ovviata mediante un training corretto⁷.

Il recupero della deglutizione e della fonazione è condizionato dalla ripresa funzionale dell'unità crico-aritenoidea.

La riabilitazione postoperatoria si deve porre due ordini di obiettivi:

1. raggiungimento di una buona motilità aritenoidea che restituisca alla neolaringe il proprio ruolo sfinterico;
2. insegnamento al paziente di opportune strategie compensatorie che, particolarmente per quanto riguarda l'alimentazione, gli con-

Category	Score	Descriptions
No penetration or aspiration	1	Contrast does not enter the airway
Penetration	2	Contrast enters the airway, remains above vocal folds; no residue
	3	Contrast remains above the vocal folds; visible residue remains
	4	Contrast contacts vocal folds; no residue
Aspiration	5	Contrast contacts vocal folds; visible residue remains
	6	Contrast passes glottis; no subglottic residue visible
	7	Contrast passes glottis; visible subglottic residue despite patient's response
	8	Contrast passes glottis; visible subglottic residue; absent patient response

Tab. 1: PAS: PENETRATION ASPIRATION SCALE (Ali Rajaei, et al. The association between saliva control, silent saliva penetration, aspiration, and videofluoroscopic findings in Parkinson's disease patients. 2015).

sentono di sopperire alle insufficienze funzionali, usualmente solo iniziali dell'unità cricoaritenoidica stessa.

La rieducazione deve essere iniziata molto precocemente a letto del paziente per evitare la fissazione in anchilosi dell'articolazione crico-aritenoidica e per favorire una più rapida ripresa dell'alimentazione orale. Gli esercizi più significativi per la deglutizione sono rappresentati da esercizi di retropulsione linguale attiva e passiva con il fine di migliorare la funzionalità della componente anteriore della neoglottide e meglio proteggere la neolaringe durante la deglutizione. A tale scopo si insegnano particolari posture di compenso (posizionamento verso il basso e verso l'interno della sinfisi mentoniera, assunzione dei liquidi con capo flesso e ruotato ecc)¹.

INSUCCESSO FONATORIO

La compromissione della funzione fonatoria è avvertita dal paziente come la peggiore delle complicanze postoperatorie⁸. La neovoce è il risultato del passaggio dell'aria attraverso una neoglottide, costituita da aritenoidi, epiglottide (quando presente) e base lingua. Pattern vibratorii accessori sono in genere l'esito di una neoglottide non perfetta o di edema mucoso post chemio/radioterapia delle strutture limitrofe⁹. La chiusura non adeguata della neoglottide può risultare in una significativa perdita di aria durante

la fonazione che richiede un aumento della pressione in espirazione e della forza di chiusura della neoglottide stessa. Ne esita una voce dura, asessuata e profonda ed un linguaggio caratterizzato da frasi brevi per la ridotta durata dell'aria espirata¹⁰. Il parametro considerato più affidabile nella valutazione della voce nel paziente operato di laringectomia parziale è il Maximum Phonation Time (MPT)¹¹, tra le altre scale più utilizzate dagli autori va annoverata la GIRBAS¹⁰.

Per ovviare al problema fonatorio Allegra et al. Proponevano la ricostruzione della neoglottide mediante due lembi di muscolo sternotiroideo che sono ancorati al margine libero della cricoide ed al processo vocale delle aritenoidi ricoperti poi da mucosa. I pazienti trattati secondo questa tecnica hanno una migliore qualità della voce, una migliore fluenza ed intellegibilità verbale¹²

Alcuni autori propongono laringoplastiche iniettive allo scopo di sopperire alla incompetenza glottica in fase deglutitoria e anche di aumentare lo spessore della mucosa vibrante ai fini fonatori¹³⁻¹⁴.

Riguardo la riabilitazione oltre alla consueta attività di respirazione e di coordinazione pneumofonica, basilare in tutta la chirurgia funzionale della laringe, si riservano al paziente esercizi specifici per:

- la contrazione del cricoaritenoidio laterale (emissioni vocali brevi e ripetute e in seguito anche vocalizzazioni prolungate e attacchi vocali energici);
- la contrazione del cricoaritenoidio posteriore (interruzioni ritmiche dell'espirazione, emissione di vocali seguite da occlusive sorde).

Nelle fasi più avanzate della rieducazione si suggeriscono ai pazienti esercizi per ampliare le variazioni tonali e prolungare la durata fonatoria¹.

CONCLUSIONI

La chirurgia ricostruttiva della laringe si pone come challenge la conservazione delle funzioni laringee garantendo una radicalità oncologica. Tale sfida ha in sé un tasso di insuccesso legato all'asportazione di una notevole quota di tessuto laringeo e alle conseguenze che ne derivano.

Ciononostante essa rappresenta, in casi selezionati, una preziosa alternativa da offrire al paziente che deve essere accuratamente informato e motivato sul percorso riabilitativo da affrontare e sulle sue insidie. Tale metodica, infatti, presenta delle difficoltà di tecnica e delle variabilità di risultato che dipendono sia dalla equipe chirurgico che da quella riabilitativo.

La costituzione per questo tipo di trattamento di un team multidisciplinare dedicato (che comprende oltre al chirurgo il logopedista, l'infermiere specializzato, lo psico-oncologo, il radiologo ed il foniatra) è indispensabile per un output terapeutico ottimale.

	0	1	2	3
G: Grado globale di disfonia				
I: grado di instabilità della voce				
R: grado di voce rauca (Roughness)				
B: grado di voce soffiata (Breathiness)				
A: grado di astenia nella voce				
S: grado di voce pressata (Strain)				
Legenda: 0: nella norma; 1: alterazione lieve; 2: alterazione moderata; 3: alterazione grave				

Tab. 2: Scala per la valutazione percettiva della voce GIRBAS.

In conclusione i dati relativi alla funzione deglutitoria e fonatoria nei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia ricostruttiva laringea sono ancora contrastanti e centro-dipendenti. Manca in letteratura un consenso unanime sulla gestione, l'analisi e la riabilitazione degli insuccessi, della disfagia e della disfonia post-operatorie.

Bibliografia

1. Marco DV. Relazione Ufficiale 80° Congresso Nazionale SIO "Chirurgia funzionale della laringe: stato attuale dell'arte". Pisa: Pacini.
 2. Bussi M, Riontino E, Cardarelli L, Luce F, Lira, Juliani E, Staffieri A. La crico-ioido-epiglottopessia: Valutazione dei risultati deglutitori su 44 casi. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2000;20:442-7.
 3. Schindler A, Pizzorni N, Mozzanica F, Fantini M, Ginocchio D, Bertolin A, Crosetti E, Succo G. Crosetti e G. Succo. Functional outcomes after supracricoid laryngectomy: what do we not know and what do we need to know? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Nov;273(11):3459-3475.
 4. Pisani P, Dosdegani R, Colombo A, Aluffi-Valletti P, Pia F. Chirurgia ipofaringo-laringea "open". In: Relazione ufficiale AOOI: Complicanze e sequele nella chirurgia del collo. 2014, pp 165-191.
 5. Benito J, Holsinger FC, Pérez-Martín A, Garcia D, Weinstein GS, Laccourreye O. Aspiration after supracricoid partial laryngectomy: incidence, risk factors, management and outcomes. *Head Neck.* 2011 May;33(5):679-85.
 6. Bron L, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidoepiglottopexy and cricothyroidopexy for glottic and supraglottic carcinomas. *Laryngoscope.* 2000 Apr;110(4):627-34.
 7. Luna-Ortiz K, Núñez-Valencia ER, Tamez-Velarde M, Granados-Garcia M. Quality of life and functional evaluation after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidoepiglottopexy in Mexican patients. *J Laryngol Otol.* 2004 Apr;118(4):284-8.
 8. Crosetti E, Garofalo P, Bosio C, Consolino P, Petrelli A, Rizzotto G, Succo G. How the operated larynx ages. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014 Feb;34(1):19-28.
 9. Saito K, Araki K, Ogawa K, Shiotani A. Laryngeal function after supracricoid laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Apr;140(4):487-92.
 10. Bron L, Pasche P, Brossard E, Monnier P, Schweizer V. Functional Analysis after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidoepiglottopexy. *Laryngoscope.* 2002 Jul;112(7 Pt 1):1289-93.
 11. Woisard V, Puech M, Yardeni E, Serrano E, Pessey JJ. Deglutition after supracricoid laryngectomy: compensatory mechanism and sequelae. *Dysphagia.* 1996;11(4):265-9.
 12. Allegra E, Lombardo N, La Boria A, Rotundo G, Bianco MR, Barrera T, Cuccunato M, Garozzo A. Quality of voice evaluation in patients treated by supracricoid laryngectomy and modified supracricoid laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Nov;145(5):789-95.
 13. Bergamini G, Alicandri-Ciuffelli M, Molteni G, De Sisti DR, Luppi MP, Marchioni D, Presutti L. Rehabilitation of swallowing with polydimethylsiloxane injections in patients who underwent partial laryngectomy. *Head Neck.* 2009 Aug;31(8):1022-30.
 14. Ricci Maccarini A, Stacchini M, Salsi D, Padovani D, Pieri F, Casolino D. Surgical rehabilitation of dysphagia after partial laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007 Dec;27(6):294-8.
 15. Caicedo-Granados E, Beswick DM, Christopoulos A, Cunningham DE, Razfar A, Ohr JP, Heron DE, Ferris RL. Oncologic and functional outcomes of partial laryngeal surgery for intermediate-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Feb;148(2):235-42.
-

LA VALUTAZIONE INTERDISCIPLINARE DEGLI INSUCCESSI ONCOLOGICI

L. CASSANO, A. D'ECCLESIA,
T. ARAGONA, L. TOPAZIO, R. COCCHI

Occuparsi di oncologia equivale a prendere in carico un paziente in maniera globale e multidisciplinare. Esistono, infatti, diverse figure che contribuiscono al processo diagnostico, terapeutico e riabilitativo di un paziente con cancro laringeo, come:

- otorinolaringoiatra
- radiologo
- anatomo-patologo
- radioterapista
- oncologo
- foniatra
- logopedista
- nutrizionista.

Una volta posta diagnosi di carcinoma laringeo, stadiato clinicamente, valutata la radicalità, l'operabilità ed un accettabile rischio anestesiológico, si procede con l'intervento chirurgico. Seguendo l'argomento del presente libro concentreremo la nostra attenzione sugli interventi di laringectomia parziale. Secondo la nuova classificazione della European Laryngological Society le laringectomie parziali sono classificate in base alla estensione delle strutture laringee resecate in senso cranio caudale; in base a questa nuova nomenclatura parliamo di OPHL (Open partial horizontal laryngectomy) di tipo I (precedentemente nota come laringectomia sovraglottica), di tipo II (precedentemente laringectomia sovracricoidea) e di tipo III (anche nota come laringectomia sovratracheale). Nella tipo II e III si aggiunge il suffisso "a" o "b" indicando la conservazione o meno dell'epiglottide. Per le estensioni alle strutture adiacenti si utilizzano altri suffissi: aritenoide (ARY, dx o sin), base linguale (BOT), seno piriforme (PIR, dx o sin) ed unità cricoaritenoidea (CAU, dx o sin)¹.

Per insuccesso oncologico si intende *persistenza* o *recidiva* di malattia. Per *persistenza* si considerano i casi in cui i margini di resezione siano coinvolti da malattia. Esistono due possibilità: R1, presenza di invasione microscopica nei margini, e R2, presenza di invasione macroscopica sui margini. Lo studio dei margini può essere svolto intraoperatoriamente (esame estemporaneo) oltre che in corso di esame istologico definitivo.

Un'adeguata valutazione intraoperatoria consente di ridurre il rischio di persistenza di malattia e la conseguente necessità di un trattamento di recupero. Infatti una positività ai margini riscontrata intraoperatoriamente, consente di estendere l'intervento in maniera modulare o alle regioni contigue interessate (ad es. OPHL tipo I → tipo II)²⁻³.

D'altro canto anche l'esame istologico definitivo può non essere scevro da sorprese, anche alla luce di un esame estemporaneo negativo, per fenomeni di retrazione dei margini. A tal proposito è fondamentale una stretta collaborazione tra chirurgo e patologo al fine di evitare scelte terapeutiche secondarie legate ad un artificio e non alla reale condizione anatomopatologica.

Una volta effettuato l'intervento chirurgico, si attende l'esame istologico per la stadiazione loco-regionale di malattia, inviando il paziente ad effettuare il primo controllo clinico presso l'ambulatorio oncologico multidisciplinare coinvolgente le suddette figure. Gli obiettivi oncologici del follow-up multidisciplinare sono una diagnosi precoce di persistenza o recidiva locale e/o loco-regionale di malattia, di metastasi a distanza e/o di eventuali tumori metacroni.

Il riscontro di margini "close" (ovvero < 1 mm sulla glottide e < 5 mm nei restanti distretti) rende necessaria un follow-up laringoscopico stretto e prudente: è stato suggerito uno schema di follow-up con visite mensili o bimestrali nei primi sei mesi, trimestrali nel semestre successivo, quadrimestrali dal secondo al terzo anno, successivamente quadrimestrali fino al quinto anno.

Per *recidiva* si intende la ricomparsa della malattia a distanza di tempo dal trattamento, periodo nel quale si considerava eradicata. La recidiva può essere locale (recidiva di T) e loco-regionale (recidiva di T e/o N).

Diversi studi hanno mostrato come le OPHL tipo II diano un buon controllo loco-regionale di malattia, preservando le funzioni laringee e chiudendo la tracheotomia in quasi la totalità dei pazienti⁴⁻⁷.

Rizzotto et al. analizzano gli outcome oncologici a lungo termine di una coorte di 469 pazienti sottoposti a OPHL tipo II e III (a o b) dal 1995 al 2005. Per quanto riguarda i 399 pazienti sottoposti a OPHL tipo II (a o b) riporta, a 5 anni, una overall survival (OS) del 95,6% e una disease free survival (DFS) del 90,9%. Invece, per quanto riguarda 70 pazienti sottoposti a OPHL di tipo III (a o b) riporta, a 5 anni, una OS del 80% ed una DFS del 72,9%⁸.

Una diagnosi precoce permette un trattamento altrettanto tempestivo con un buon impatto nella prognosi a distanza. Le principali variabili condizionanti il rischio di recidiva loco-regionale sono: la sede, lo stadio iniziale della neoplasia, il trattamento eseguito, i margini di resezione, eventuali multifocalità e/o presenza di lesioni residue.

Ovviamente un follow-up oncologico va considerato tanto più efficace quanto più complete ed esaustive sono le informazioni cliniche e radiologiche desunte. Va sottolineato che, sebbene a tutt'oggi non sia statisti-

camente dimostrata l'efficacia di un sistematico follow-up, cioè non esistono evidenze che il rispetto di una pianificazione, per quanto prudente, consenta di intercettare in fase precoce eventuali recidive e/o seconde neoplasie, la diagnosi precoce di una recidiva corrisponde spesso a una reale possibilità di recupero con trattamenti meno impattanti.

A tal proposito è di fondamentale utilità l'acquisizione di immagini e/o filmati delle valutazioni endoscopiche eseguite, in modo da consentire una comparazione immediata di eventuali variazioni dell'obiettività durante i controlli. Sicuramente la valutazione clinica non può limitarsi al distretto faringo-laringeo, ma deve comprendere l'ispezione di cavo orale e orofaringe, nonché la palpazione del collo per la ricerca di lesioni sincrone o linfadenopatie. La valutazione clinica deve essere necessariamente supportata da indagini radiologiche, quali TC, RM o ecografia del collo (per lo studio dei distretti cervicali). Per quanto riguarda la frequenza e il tipo di indagini da eseguire esistono linee guida (NCCN, ROL, ELS) che definiscono il percorso di follow-up, in relazione al rischio di recidiva più o meno elevato, in base allo stato iniziale di malattia e a fattori di rischio individuali.

Nella valutazione di un paziente con recidiva vanno considerati diversi step. Imprescindibile punto di partenza è rappresentato da un'analisi retrospettiva del caso clinico prima dell'intervento chirurgico. Rivalutare la primaria stadiazione loco-regionale, l'intervento chirurgico effettuato e il risultato anatomo-patologico (stadiazione patologica). Valutare eventuali trattamenti adiuvanti effettuati, se hanno prodotto o tossicità e/o complicanze. Contestualmente valutare la storia medica del paziente ed eventuali comorbidità associate; tali informazioni possono essere determinanti per stabilire se possono essere proposti eventuali trattamenti curativi o palliativi.

Dal punto di vista strumentale ci si avvale dell'esame video-fibro-laringoscopico, effettuato di routine ad ogni visita controllo ambulatoriale di follow-up. Tale indagine è ormai ben consolidata nella pratica clinica e ha giovato, negli ultimi anni, di notevoli passi in avanti in termini di risoluzione con l'avvento dell'HD, del Full-HD e del 4K, passando da sistemi a fibre ottiche a quelli con il sensore CCD posto in punta. Lo scopo dell'esame endoscopico delle alte vie aeree è quello di evidenziare segni di recidiva di malattia (mucosi o sottomucosi) o eventuali tumori metacroni. Per perseguire questo obiettivo i sistemi fibroendoscopici dotati di sistema NBI (narrow band imaging) possono implementare la nostra capacità di evidenziare aree sospette. A partire dalla seconda metà degli anni 2000 diversi autori hanno enfatizzato l'utilizzo della NBI in oncologia testa-collo⁹⁻¹⁰. La Narrow Band Imaging (NBI) (visione a banda ristretta) è un sistema di tecnologia ottica, originariamente utilizzato in gastroenterologia e broncoscopia, che utilizza un doppio filtro che seleziona esclusivamente due lunghezze d'onda pari a 415 nm e 540 nm, corrispondenti rispettivamente alla luce blu ed alla luce verde. Queste due lunghezze

d'onda corrispondono al picco di riassorbimento dell'emoglobina e possono, dunque, risaltare i vasi sanguigni che appaiono blu scuro se localizzati a livello molto superficiale, o verdi, se localizzati a livello sottomucoso. Infatti la lunghezza d'onda corrispondente alla luce blu (compresa tra i 400 e i 430 nm e centrata a 415 nm) è in grado di penetrare solo la mucosa superficiale, enfatizzando i dettagli delle creste epiteliali superficiali e della rete capillare superficiale, che appare marrone; la lunghezza d'onda corrispondente alla luce verde (compresa tra 525 e 555 nm e centrata a 540 nm), invece, penetra più in profondità, aumentando il contrasto della microvascolarizzazione nella sottomucosa, che si presenta azzurra. Il vantaggio della tecnologia NBI è quello di enfatizzare la composizione vascolare della superficie della mucosa, garantendo la diagnosi di lesioni epiteliali precancerose, che talvolta potrebbero sfuggire ad una normale valutazione endoscopica con luce bianca, grazie alla loro peculiare ipervascolarizzazione neoangiogenetica. Nonostante diversi studi ne riconoscano i vantaggi in laringologia nel discriminare un epitelio normale da uno affetto da neoplasia, ad esempio nella valutazione dei margini in pazienti sottoposti a cordectomia¹¹, non esistono attualmente lavori in letteratura che ne rimarchino i vantaggi nel follow-up dei pazienti sottoposti a OPHL. Tuttavia Zabrodsky M. et al. ribadiscono come la NBI possa essere un eccellente strumento nella detezione precoce di recidive nel follow-up in pazienti affetti da carcinoma laringeo e trattati con radioterapia e/o chemioterapia¹². Sarebbe interessante promuovere ulteriori studi clinici per oggettivare il ruolo della NBI nella individuazione precoce di recidive nei pazienti sottoposti a OPHL.

Nella valutazione di un paziente che presenti una recidiva, sia essa di T o di N, può essere utile ricorrere ad un imaging mediante TC/PET, sia per identificare aree di recidiva locale o linfonodale, sia, soprattutto, per identificare metastasi a distanza. Tale metodica presenta, infatti, un elevato valore predittivo negativo con valori che si assestano tra il 93-95% per recidiva di T e tra il 94-100% per recidiva di N¹³. Inoltre Gao S et al., in una metanalisi del 2014, mostrano un'alta sensibilità e specificità (92 e 95% rispettivamente) della PET/TC nella diagnosi di metastasi a distanza in pazienti con carcinoma testa-collo, sottolineando come tale metodica possa cambiare il management nel 20% dei pazienti con una recidiva¹⁴. In un lavoro di Dunsky KA et al, pubblicato su Laryngoscope nel 2013, si sottolinea come la TC/PET sia in grado di diagnosticare recidive silenti o metastasi: arruolando 123 pazienti con tumore testa-collo identifica 24 pazienti affetti da recidiva o metastasi, di questi il 50% presenta metastasi toraciche ed il 32% metastasi il altri siti¹⁵ (fig. 1).

La TC con e senza mezzo di contrasto (fig. 2), così come la RM con e senza mezzo di contrasto, possono essere metodiche valide nella valutazione loco-regionale delle recidive di carcinoma laringeo trattato con OPHL. Raccomandando di usare il medesimo esame radiologico nel follow-up.

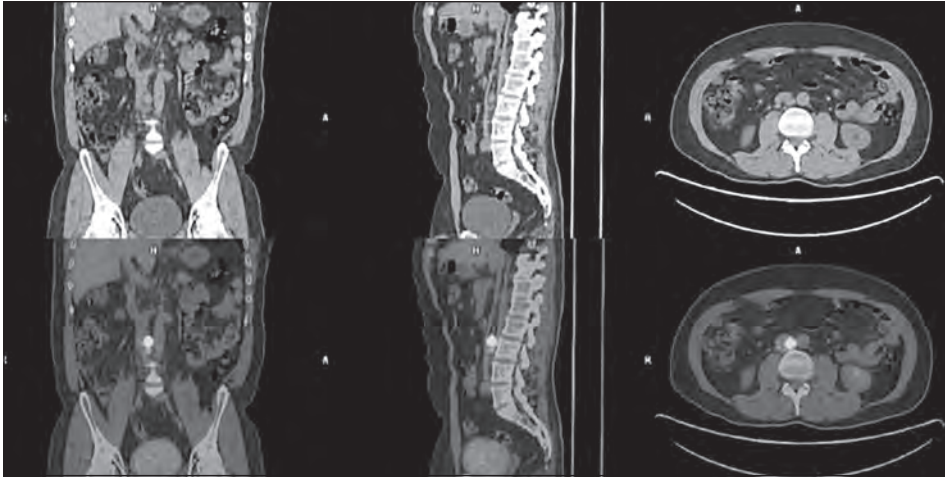


Fig. 1: Metastasi retroperitoneale visualizzata mediante PET/TC.

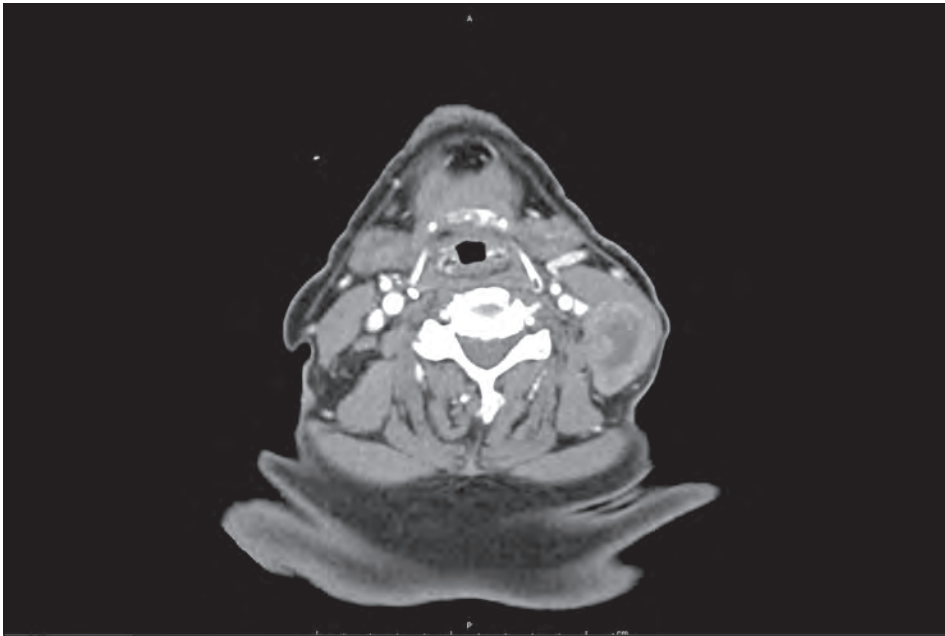


Fig. 2: Recidiva di N in OPHL tipo IIa.

In una valutazione multidisciplinare di un paziente con un fallimento oncologico successivo ad una OPHL ci si dovrebbe chiedere:

- Performance status del paziente (ECOG o Karnofsky)
- Quali erano le localizzazioni del tumore e che trattamento ha effettuato il paziente? Ha effettuato terapie complementari neoadiuvanti o adiuvanti?

- C'è evidenza di metastasi a distanza?
- Si tratta di una recidiva nel sito primario o di un secondo tumore?
- È una recidiva di N? Eventuale estensione? Estensione nei tessuti molli o estensione extracapsulare?
- Coinvolgimento dell'arteria carotide, del plesso brachiale e dei muscoli prevertebrali?
- Possibilità di trattamento chirurgico radicale?
- Possibilità di eventuale trattamento radio- e/o chemio-terapico?

Nella nostra UOC di Otorinolaringoiatria adottiamo il seguente schema nella valutazione multidisciplinare di pazienti con recidiva di carcinoma laringeo. Il primo obiettivo è quello di confermare istologicamente il sospetto di recidiva. Infatti, il rimaneggiamento laringeo e le alterazioni tissutali che possono verificarsi successivamente (granulazioni, fibrosi, ecc.) nelle OPHL possono mimare talvolta zone sospette di recidiva neoplastica (fig. 3).

Tali regioni possono dapprima essere valutate mediante stretto follow-up prima di ricorrere ad una procedura bioptica. Di pari passo, qualora fossimo davanti ad una recidiva, deve essere ri-stadiata la malattia mediante imaging. Qualora ci fossero margini di resecabilità, l'opzione di scelta è rappresentata dalla chirurgia. In caso di non operabilità (rischio anestesio-logico non accettabile) o di non resecabilità della malattia vengono vagliate opzioni terapeutiche alternative (radio/chemioterapiche). Tali opzioni pos-



Fig. 3: Sospetta recidiva di T in OPHL tipo IIa, istologicamente non confermata.

sono essere considerate anche a seguito a seguito di trattamento chirurgico di salvataggio qualora ci fossero dei fattori di rischio (fig. 4).

VALUTAZIONE CHIRURGICA

Il trattamento di scelta in caso di una recidiva di T e/o N, qualora ci fossero margini di resecabilità, condizioni cliniche generali sufficienti per non creare i presupposti alla controindicazione all'anestesia generale, è rappresentato dalla laringectomia totale associata ad uno svuotamento linfonodale laterocervicale laterocervicale. Pazienti sottoposti a laringectomia totale dopo fallimento di OPHL di tipo II, in base ad un'analisi retrospettiva multicentrica, presentano a 3 anni una OS a 38%, una DSS (disease specific survival) del 40% e un LRC (loco regional control) del 40%¹⁶. Sebbene la laringectomia totale sia considerata il gold standard nella chirurgia di salvataggio dopo fallimento della chirurgia parziale, sono riportati in letteratura alcuni case report di pazienti con recidiva da laringectomia verticale trattati con OPHL tipo II¹⁷⁻¹⁸. Da un'analisi dettagliata della lettera-

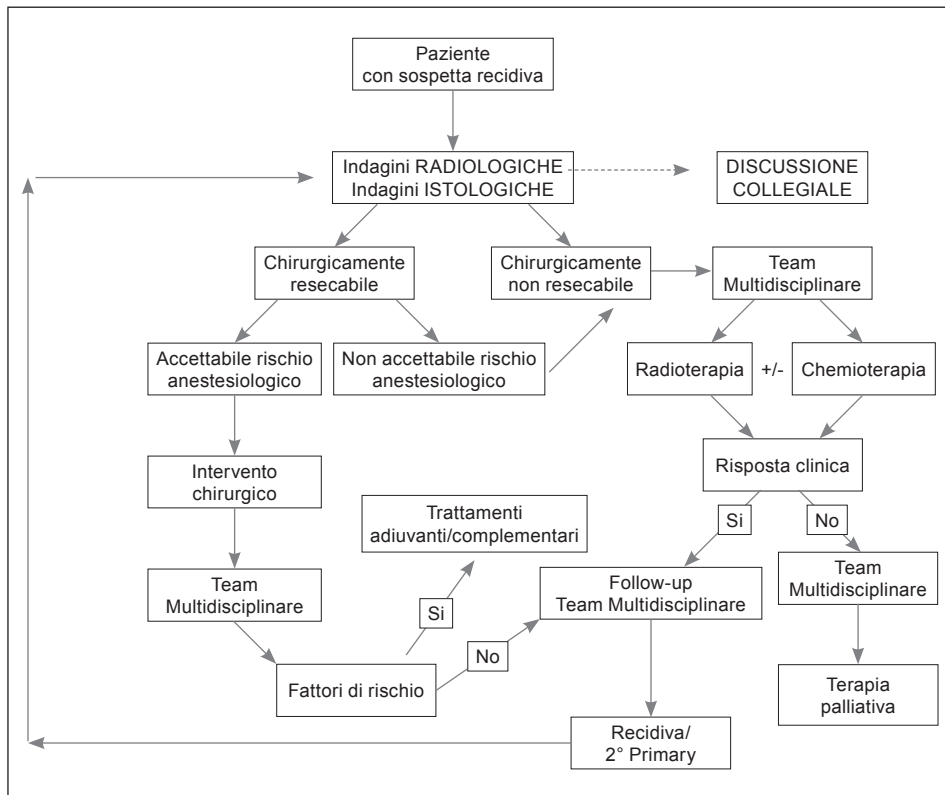


Fig. 4: Schema di valutazione multidisciplinare in caso di recidiva dopo OPHL.

tura, non esistono evidenze scientifiche alternative, al di là di alcuni case report, alla laringectomia totale nei fallimenti oncologici di laringectomie parziali.

VALUTAZIONE RADIOTERAPICA E ONCOLOGICA

Le opzioni terapeutiche radioterapiche, chemioterapiche e/o immunoterapiche sono solitamente riservate ai casi di recidiva/persistenza di Carcinoma laringeo non resecabili o non operabili, per controindicazioni assolute all'anestesia generale. I protocolli radio-chemioterapici appaiono migliorare il controllo regionale e possono avere benefici sull'OS, presentando tuttavia una considerevole tossicità acuta e tardiva. Un adeguato bilancio rischi-benefici dovrebbe essere opportunamente considerato e discusso col paziente. Al meglio delle nostre conoscenze non esistono in letteratura dati tali da giustificare l'utilizzo di tali protocolli come valida alternativa alla chirurgia di salvataggio. In linea di massima i trattamenti con combinazione di più agenti chemioterapici hanno mostrato tassi di risposta migliori rispetto ai trattamenti con singoli agenti chemioterapici. Anche riguardo la radioterapia, da sola o in associazione con chemioterapia, come opzione terapeutica nelle ricorrenze post OPHL non esistono dati esaustivi circa OS e DFS riportati in letteratura. Inoltre l'irradiazione di un organo sottoposto a una ricostruzione chirurgica potrebbe, in virtù degli esiti imprevedibili della terapia, arrecare o esacerbare preesistenti complicanze funzionali. Sono stati proposti diversi protocolli di re-irradiazione nei pazienti con recidiva di Carcinoma Squamoso del distretto testa-collo¹⁹. Tuttavia non esistono in letteratura studi mirati a recidive dopo OPHL. La selezione dei pazienti candidabili a protocolli di re-irradiazione è correlata prevalentemente a comorbidità del paziente, pre-esistente disfunzione d'organo, stadio di malattia e tempo trascorso dalla precedente terapia radiante. L'attuale letteratura medica risulta inoltre carente di valutazioni randomizzate, su larga scala, in grado di mostrare i benefici di una chemioterapia palliativa in termini di OS. Pertanto la scelta tra cure palliative e chemioterapia palliativa va opportunamente discussa col paziente, giacché quest'ultima può impattare negativamente la qualità di vita non fornendo alcun beneficio in termini di sopravvivenza²⁰.

Bibliografia

1. Succo, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Sep;271(9):2489-96.
 2. Nakayama M, et al. Clinical significance of intraoperative surgical margin study in supracricoid laryngectomy. *Auris Nasus Larynx.* 2011 Apr;38(2):261-5.
 3. Giordano L, et al. Open partial horizontal laryngectomies: is it time to adopt a modular form of consent for the intervention? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016 Oct;36(5):403-407.
 4. Laudadio P, Presutti L, Dall'olio D, Cunsolo E, Consalici R, Amorosa L, Cancellieri A, Bocciolini C. Supracricoid laryngectomies: long-term oncological and functional results. *Acta Otolaryngol.* 2006 Jun;126(6):640-9.
 5. Laccourreye O, Brasnu D, Biacabe B, Hans S, Seckin S, Weinstein G. Neo-adjuvant chemotherapy and supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy for advanced endolaryngeal carcinoma classified as T3-T4: 5-year oncologic results. *Head Neck.* 1998 Oct;20(7):595-9.
 6. de Vincentiis M, Minni A, Gallo A, Di Nardo A. Supracricoid partial laryngectomies: oncologic and functional results. *Head Neck.* 1998 Sep;20(6):504-9.
 7. Piquet JJ, Desaulty A, Decroix G. Crico-hyoido-epiglottopexy. Surgical technic and functional results. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1974 Dec;91(12):681-6.
 8. Muto M, et al. Endoscopic diagnosis of intraepithelial squamous neoplasia in head and neck esophageal mucosal sites. *Dig Endosc.* 2006;18(Suppl 1):2-5.
 9. Watanabe A, et al. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:446-451.
 10. Garofano et al, Intraoperative narrow band imaging better delineates superficial resection margins during transoral laser microsurgery for early glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015 Apr;124(4):294-8.
 11. Michal Zabrodsky, et al. The Role of Narrow Band Imaging in the Detection of Recurrent Laryngeal and Hypopharyngeal cancer after Curative Radiotherapy, *BioMed Research International*, Volume 2014, Article ID 175398, 9 pages.
 12. Gupta T, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Nov;38(11):2083-95.
 13. Gao S, et al. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014 Mar;50(3):163-7.
 14. Dunsy KA, et al. PET-CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient. *Laryngoscope.* 2013 Sep;123(9):2161-4.
 15. De Virgilio A, et al. Salvage total laryngectomy after conservation laryngeal surgery for recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016 Oct;36(5):373-380.
 16. Nakayama M, Miyamoto S, Okabe S, Okamoto MJ. Salvage supracricoid laryngectomy after failed radiotherapy and partial laryngectomy. *Laryngol Otol.* 2015 Jan;129(1):101-5. Epub 2014 Dec 30.
 17. Luna-Ortiz K, Nuñez-Valencia ER, Carmona-Luna T. Supracricoid partial laryngectomy as salvage for recurrent carcinoma of the larynx initially treated by vertical partial hemilaryngectomy. *Cir Cir.* 2008 Jul-Aug;76(4):333-7.
-

18. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Zhu W, Boulware D, Deconti R, Trotti A. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):1983-91.
19. Mehanna H, Kong A, Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S181-S190.



LA VALUTAZIONE INTERDISCIPLINARE DEGLI INSUCCESSI FUNZIONALI

N. PIZZORNI, L. SCARPONI, F. MOZZANICA,
P. MARUZZI, D. GINOCCHIO, A. SCHINDLER

INTRODUZIONE

La chirurgia ricostruttiva della laringe si basa sul principio di ottenere gli stessi indici di sopravvivenza rispetto alla laringectomia totale, evitando le implicazioni sulla qualità di vita (quality of life, QOL) derivanti dal tra-cheostoma permanente¹. In modo particolare la chirurgia ricostruttiva della laringe ha come obiettivo la preservazione delle funzioni laringee principali: respirazione, deglutizione e fonazione². La valutazione degli esiti funzionali ha pertanto da sempre rappresentato un punto centrale nell'analisi dei risultati della chirurgia laringea ricostruttiva. Tuttavia, se fino a pochi anni or sono gli aspetti funzionali erano considerati un parametro di outcome indipendente da quello di sopravvivenza e di cura loco-regionale, recenti studi sui risultati a lungo termine (10 anni) dopo trattamento radio- e chemio-radioterapico del carcinoma della laringe hanno determinato un cambiamento di questa posizione, portando alla visione che i risultati funzionali e gli indici di cura loco-regionale abbiano un ruolo di cofattori negli indici di sopravvivenza. Si è infatti osservato che, nonostante il trattamento con chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia isolata determini un miglior controllo di malattia loco-regionale, gli indici di mortalità per causa non oncologica a 10 anni sono inferiori per la radioterapia isolata rispetto alla chemio-radioterapia concomitante³. L'interpretazione più condivisa di questi dati è che la chemio-radioterapia concomitante determini un miglior controllo di malattia determinando tuttavia una maggior perdita di funzione, che, soprattutto per quanto riguarda le complicanze nutrizionali e polmonari del deficit funzionale deglutitorio (disfagia), determina un aumento degli indici di mortalità. Nonostante la letteratura sull'argomento sia decisamente scarsa, l'associazione fra mortalità e disfagia, trova riscontro anche negli esiti della chirurgia ricostruttiva laringea, dove è stato riportato che nel lungo termine i pazienti con polmonite ab ingestis hanno una mortalità maggiore rispetto ai pazienti senza polmonite ab ingestis³. Da quanto detto sopra deriva che la valutazione degli insuccessi funzionali è importante sia per analizzare l'impatto di questa chirurgia sulla QOL sia per le possi-

bili conseguenze sulla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a chirurgia ricostruttiva della laringe.

I DEFICIT FUNZIONALI E IL TEAM INTERDISCIPLINARE

Chiarita l'importanza della valutazione degli esiti funzionali e quindi degli insuccessi, rimane da definire cosa si intenda per insuccesso funzionale e chi debba intervenire per la sua valutazione. Insuccessi funzionali possono essere considerati generalmente gravi alterazioni nelle funzioni laringee: respirazione, deglutizione e fonazione. Difficile è definire cosa si intenda per grave alterazione funzionale; se è evidente che comprenda la perdita completa della funzione, la quale si traduce rispettivamente nella necessità di avere un tracheostoma, una sonda nutrizionale e una disfonia grave (che genericamente potremmo considerare un livello G3 della scala GRBAS)⁴, meno evidente è se considerare un insuccesso una dispnea da sforzo, una dieta modificata e una disfonia che consenta un comunicazione verbale ma non un'attività lavorativa che preveda un importante utilizzo della voce (come per es. nel caso dell'insegnante).

Per la valutazione degli esiti funzionali deve essere presente un team di esperti che comprenda: il fisiopatologo respiratorio/pneumologo per i deficit respiratori, il deglutologo (generalmente foniatra) per i disturbi deglutitori e il vocologo (generalmente foniatra) per i disturbi fonatori. Il logopedista è parte integrante del team, tanto quanto un eventuale fisioterapista respiratorio, ma ha un ruolo primario non tanto nella valutazione degli esiti, quanto nel loro trattamento. Essenziale è non solo la presenza della specifica figura di riferimento, ma anche la sua specifica esperienza nella valutazione degli esiti funzionali della chirurgia ricostruttiva della laringea; ugualmente nell'esecuzione dei test diagnostici è fondamentale non solo che siano eseguiti a regola d'arte ma soprattutto che chi li interpreta sappia qual è la finalità dell'esame. Per esempio se viene eseguita una TC polmonare nel sospetto di danno da aspirazione cronica, l'interpretazione del pneumologo non può essere eseguita riferendosi alla presenza o meno di recidiva di malattia. Sebbene non esistano evidenze della superiorità del team multidisciplinare rispetto al singolo specialista, spesso rappresentato dall'otorinolaringoiatra (ORL), è logico pensare che specialisti formati per la specifica funzione possano garantire valutazioni più pertinenti sia per l'assenza di conflitti di interesse sia per le competenze e conoscenze nel campo. Da qui l'importanza che qualsiasi centro che si occupi di chirurgia ricostruttiva della laringe abbia un chiaro riferimento di specialisti per la valutazione e la eventuale riabilitazione degli esiti funzionali; il team di esperti può essere all'interno della stessa struttura ospedaliera o in altra struttura, ma in ogni caso deve avere rapporti costanti con l'equipe

chirurgica/oncologica. La presenza del team di esperti non chirurghi deve essere considerato un requisito essenziale per la chirurgia ricostruttiva della laringe.

LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RESPIRATORIA

Come riportato in una recente revisione della letteratura la chirurgia ricostruttiva si associa a buon successo funzionale respiratorio in oltre il 90% dei casi⁵. Nella quasi totalità dei casi il deficit respiratorio è dovuto a una riparazione cicatriziale aberrante nelle prime settimane post-operatorie. Per tale motivo la valutazione della funzione respiratoria deve partire dal team chirurgico che ha eseguito la laringectomia ricostruttiva, cui spetta la valutazione obiettiva endoscopica delle vie aeree. La presenza di linee di guarigione cicatriziale atipiche deve essere riconosciuta precocemente quando la fibrina è ancora presente nel tentativo di contrastare con pari precocità l'andamento cicatriziale; il trattamento si basa innanzitutto sulla rimozione della fibrina, cui eventualmente associare l'utilizzo di farmaci topici come la mitomicina.

Nel caso di un esito cicatriziale già presente, con paziente già decannulato la valutazione in prima battuta deve essere nuovamente del team chirurgico. In seconda istanza dovranno essere eseguite prove di funzionalità respiratoria da parte del fisiopatologo respiratorio per quantificare il deficit; queste saranno tanto più importanti quanto minore è il deficit. Se infatti una dispnea a riposo, associata o meno a tirage, sarà di facile valutazione da parte del chirurgo ORL, i quadri presenti solo sotto sforzo sono di più difficile oggettivazione. In casi selezionati potranno eseguirsi una polisonnografia notturna, una saturimetria e un emogasanalisi arteriosa. Ai fini di una possibile rimediazione chirurgica dovrà essere eseguito un imaging (generalmente TC) per verificare la fattibilità degli interventi, generalmente a laser CO₂ (tab. 1). Per la programmazione chirurgica, ovviamente, un esperto chirurgo laser e di chirurgia ricostruttiva a cielo aperto saranno di pari importanza.

Figura professionale di riferimento	Esame diagnostico	Finalità
Otorinolaringoiatra	Endoscopia delle vie aeree	Caratteristiche e estensione della stenosi
Fisiopatologo respiratorio	Spirometria	Deficit inspiratorio
Fisiopatologo respiratorio	Emoganalisi	Scompenso respiratorio
Fisiopatologo respiratorio	Polisonnografia	Apnea/ipopnea
Radiologo, Otorinolaringoiatra	TC collo	Estensione della stenosi e possibilità di exeresi

Tab. 1: Valutazioni e finalità degli esiti funzionali respiratori.

LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DEGLUTITORIA

La valutazione della funzione deglutitoria dopo chirurgia ricostruttiva è alquanto complessa, in quanto non esiste uno standard di risultato dopo questo tipo di chirurgia. Infatti, nonostante siano ormai stati pubblicati diversi articoli che abbiano analizzato questo aspetto dopo chirurgia ricostruttiva della laringe, non solo non esiste uno standard di risultato per ciascun tipo di intervento, ma non esiste nemmeno uno standard su quale debba essere lo strumento di outcome da analizzare⁶. Inoltre la letteratura longitudinale sulla deglutizione in questo gruppo di pazienti è ancora in stadio primordiale⁷, quindi risulta difficile determinare a distanza di tempo quanto le alterazioni riscontrate siano dovute alla possibile involuzione temporale e quanto all'alterazione post-chirurgica originaria.

La valutazione della funzione deglutitoria dovrebbe essere considerata una costante dopo la chirurgia ricostruttiva della laringe; in modo particolare tutti i pazienti sottoposti a chirurgia ricostruttiva della laringe dovrebbero essere sottoposti a valutazione deglutitoria (sia essa tramite esame endoscopico, sia essa tramite videofluoroscopia) per decidere se si possa ripristinare l'alimentazione per os senza rischi di complicanze nutritive (malnutrizione) o respiratorie (polmonite ab ingestis, bronchite cronica). Purtroppo nella pratica corrente ciò spesso non accade e il paziente viene incoraggiato a riprendere l'alimentazione per bocca su mero parere del chirurgo e non basato su alcuna obiettività o al massimo sulla base di una valutazione non strumentale da parte del logopedista, ove presente. In seconda battuta ai controlli di follow-up oncologico dovrebbero essere indagate le abilità deglutitorie del paziente e l'insorgenza di eventuali complicanze. Tuttavia, se esiste un consenso su questa procedura nel paziente sottoposto a trattamento chemio-radioterapico, lo stesso non si può dirsi per il paziente sottoposto a chirurgia ricostruttiva. Evidentemente questa pratica è figlia dello scarso sviluppo di team multidisciplinari riabilitativi associati al team oncologico. Quale che sia la modalità che porta il paziente ad una valutazione del quadro deglutitorio (riscontro in fase post-chirurgica, riscontro in follow-up, difficoltà lamentata del paziente), i passaggi da seguire possono essere delineati chiaramente (tab. 2):

1. valutazione endoscopica delle vie aeree da parte del chirurgo oncologo-laringeo per escludere sospetti di recidiva loco-regionale;
2. valutazione endoscopica della deglutizione per verificare la gravità del disturbo.

A tal fine l'esame deve essere eseguito a regola d'arte con diverse consistenze, diversi volumi per ogni consistenza e, soprattutto, deve riportare degli score quantitativi – come la scala di Penetrazione/aspirazione⁸ e/o una delle scale di ristagno⁹⁻¹⁰. L'esame endoscopico deve chiaramente indicare la modalità di alimentazione consigliata (per bocca, per bocca con restrizioni, tramite sonda) e l'eventuale percorso riabilitativo da percorrere.

Figura professionale di riferimento	Esame diagnostico	Finalità
Otorinolaringoiatra	Endoscopia delle vie aeree	Verifica assenza di recidive
Foniatra	Studio endoscopico della deglutizione	Entità e caratteristiche del deficit deglutitorio, individuazione di tecniche rimediale (mediche, chirurgiche, riabilitative)
Radiologo/foniatra	Videofluoroscopia	Entità e caratteristiche del deficit deglutitorio, individuazione di tecniche rimediale (mediche, chirurgiche, riabilitative)
Foniatra	QOL	Disagio percepito
Logopedista	Osservazione del pasto	Verifica del disagio
Dietologo	BMI, ex. ematochimici	Analisi dello stato nutrizionale
Radiologo, Fisiopatologo respiratorio	TC polmone	Analisi dell'integrità polmonare

Tab. 2: Valutazioni e finalità degli esiti funzionali deglutitori.

Nei casi dubbi, alla valutazione strumentale si può associare la valutazione del pasto da parte del logopedista, che specie se suffragato da valutazioni validate e quantitative¹¹, può integrare il dato strumentale di partenza.

Molto spesso si riscontrano pazienti che l'esame endoscopico individua come soggetti a rischio per complicanze polmonari per il regime alimentare in atto e che per vari motivi (tra i quali spicca la scarsa comunicazione pre-operatoria dei rischi di disfagia post-operatoria) rifiutano di modificare il regime dietetico. In questi casi è necessario comunicare in forma scritta il rischio di complicanze e il rifiuto da parte del paziente a seguire le indicazioni fornite. A questo passaggio importante dal punto di vista medico-legale, deve seguire il consiglio medico su come affrontare la situazione. È necessario spiegare al paziente che esiste una relazione forte ma indiretta fra aspirazione e polmonite e che pertanto il fatto che sia a rischio implica che le complicanze possano insorgere a breve così come a lungo termine¹². Pertanto al paziente deve essere richiesta una TC torace senza mdc a strato sottile per evidenziare eventuali alterazioni parenchimali polmonari già in essere in conseguenza all'aspirazione cronica. Il paziente deve successivamente essere inviato a consulto con il pneumologo. La possibile assenza di tali alterazioni deve essere puntigliosamente spiegata al paziente che deve rimanere in follow-up lungo (1 volta/anno in assenza di polmoniti ab ingestis), considerata anche la possibilità di aspirazione

senza complicanze polmonari. Alla valutazione deglutitoria è sempre bene associare una valutazione nutrizionale. Questa nella maggior parte può limitarsi allo studio delle variazioni di peso rispetto alla situazione preoperatoria e all'utilizzo di indicatori semplici e affidabili come l'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI). Tuttavia, qualora uno di questi due punti evidenziasse delle criticità risulterebbe indispensabile approfondire lo stato nutrizionale, analizzando alcuni parametri biochimici (Hb, Sideremia, Ferritina, Creatinina, Proteine totali, Albumina, Pre-albumina) e inviando il paziente a consulto dietologico. Infine non bisogna dimenticare la valutazione del disagio percepito relativamente alla disfagia; diversi strumenti sono disponibili a tal proposito, ma quello più utilizzato a livello internazionale è il M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI)¹³.

LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE FONATORIA

La valutazione della funzione fonatoria dopo chirurgia ricostruttiva è una sfida importante. Se da un punto di vista clinico gli esiti funzionali fonatori sono indubbiamente l'area di maggior fragilità dopo chirurgia ricostruttiva laringea, dal punto di vista metodologico lo standard per una valutazione fonatoria è non completamente definito. Se infatti esiste un consenso nazionale e internazionale¹⁴⁻¹⁵ sulla valutazione multidimensionale della voce, gli strumenti da applicare in caso di voce di sostituzione (cioè prodotta da strutture diverse dalle corde vocali) non sono ancora ben definiti. In modo particolare la stroboscopia è difficilmente eseguibile, non essendo disponibile un segnale con una chiara frequenza fondamentale; in secondo luogo l'assenza di una chiara frequenza fondamentale impedisce l'applicazione dei più comuni indici di perturbazione del segnale (Jitt, Shimm, NHR); anche la valutazione percettiva non dovrebbe basarsi sulle comuni scale – come la scala GRBAS – dal momento che non è possibile definire quale sarebbe il livello di normalità di questi pazienti; infine le scale di autovalutazione – come il Voice Handicap Index – si sono dimostrati poco sensibili se applicati a questa popolazione. Per questi motivi l'ideale sarebbe definire:

1. all'esame laringoscopico la sede vibratoria e il grado di insufficienza glottica durante la fonazione¹⁶;
2. sostituire alla valutazione degli indici di perturbazione la più soggettiva valutazione sonografica¹⁷;
3. applicare scale dedicate alla valutazione delle voci di sostituzione, come la scala InfVo¹⁸;
4. applicare strumenti di disagio percepito specifici per i pazienti laringectomizzati, come la scala SECEL¹⁹.

Come precedente affermato, definire cosa si intenda per insuccesso da un punto di vista vocale è molto difficile, in quanto tutti i pazienti sottopo-

sti a laringectomia ricostruttiva presentano una voce fortemente alterata rispetto al soggetto eufonico che usa una voce laringea. Il problema che si pone non è quindi la misurazione della funzione, quanto la definizione del riferimento da prendere: lo stato pre-malattia, lo stato pre-intervento, gli esiti di trattamenti organ sparing o la normalità vocale? Probabilmente il parametro più utilizzabile è quello funzionale – cioè analizzare quanto il paziente è in grado di utilizzare la voce per le sue necessità quotidiane – anche se chiaramente la mancanza di oggettività rende questa modalità di valutazione fortemente dipendente da fattori non direttamente correlati alla qualità vocale.

Nella tabella 3 sono riportati gli esami diagnostici essenziali per la valutazione della voce in questi pazienti. La combinazione di tutti questi elementi è centrale per avere una visione completa del quadro e progettare possibili modifiche.

CONCLUSIONI

La valutazione degli insuccessi funzionali dopo chirurgia ricostruttiva è un tema difficile, sia per l'oggettiva complessità dell'analisi funzionale, sia per le implicazioni che può avere per il chirurgo – che inevitabilmente cerca di minimizzare gli insuccessi – sia per il paziente – che in alcuni casi cerca di minimizzare i deficit per non affrontare decisioni poco piacevoli, come quella della nutrizione enterale, e in altri accentua i deficit nella speranza di risarcimenti. A oggi non esistono criteri definiti su chi debba fare

Figura professionale di riferimento	Esame diagnostico	Finalità
Otorinolaringoiatra	Endoscopia delle vie aeree	Verifica della motilità aritenoidea e dell'assenza di recidive
Foniatra	Videolaringo(strobo)scopia	Verifica della sede dell'insufficienza glottica e della fonte vibratoria
Foniatra	Valutazione percettiva	Quantificazione del deficit vocale
Foniatra	Analisi acustica	Quantificazione del deficit vocale
Foniatra	QOL	Quantificazione del disagio percepito
Fonochirurgo	Videolaringo(strobo)scopia	Indicazione alla tecnica chirurgica rimediaiva

Tab. 3: Valutazioni e finalità degli esiti funzionali deglutitori.

cosa e perché; ciononostante è importante cercare di analizzare gli insuccessi in maniera critica e costante: questo permette da un lato di evidenziare meglio i successi, dall'altro di studiare e programmare soluzioni agli insuccessi. Infatti, rispetto agli insuccessi funzionali dei protocolli chemio-radioterapici, è ipotizzabile che molti insuccessi del trattamento chirurgico possano trovare soluzioni soddisfacenti. La strutturazione di team interdisciplinare non può che aiutare il chirurgo ad affermarsi con maggior forza e trovare nuove soluzioni a problemi ormai ampiamente definiti.

Bibliografia

1. Mosconi P, Cifani S, Crispino S, Fossati R, Apolone G. Head and Neck Cancer Italian Working Group. The performance of Sf-36 health survey in patients with laryngeal cancer. *Head Neck*. 2000;22:175-182.
 2. Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, Succo G. Subtotal laryngectomy: outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1635-1646.
 3. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:845-52.
 4. Hirano M. *Clinical Examination of voice*. New York: Springer-Verlag; 1981.
 5. Schindler A, Pizzorni N, Mozzanica F, Fantini M, Ginocchio D, Bertolin A, Crosetti E, Succo G. Functional outcomes after supracricoid laryngectomy: what do we not know and what do we need to know? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3459-3475.
 6. Marioni G, Marchese-Ragona R, Ottaviano G, Staffieri A. Supracricoid laryngectomy: is it time to define guidelines to evaluate functional results? a review. *Am J Otolaryngol*. 2004;25:98-104.
 7. Crosetti E, Garofalo P, Bosio C, Consolino P, Petrelli A, Rizzotto G, Succo G. How the operated larynx ages. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34:19-28.
 8. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Cote JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996;11:93-98.
 9. Farneti D. Pooling score: an endoscopic model for evaluating severity of dysphagia. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008;28:135-140.
 10. Neubauer PD, Rademaker AW, Leder SB. The yale pharyngeal residue severity rating scale: an anatomically defined and image-based tool. *Dysphagia*. 2015;30:521-528.
 11. Valentini D, Pizzorni N, Gilardone M, Schindler A. MAS; Mealtime Assessment Scale. Torino: Edizioni libreria Cortina Torino; 2015.
 12. Schindler A, Ginocchio D, Ruoppolo G. What we don't know about dysphagia complications? *Rev Laryngol Otol Rhinol*. 2008;129:75-78.
 13. Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, Leyk S, Lewin J, Goepfert H. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:870-876.
 14. Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258:77-82.
 15. Ricci Maccarini A, Lucchini E. La valutazione soggettiva ed oggettiva della disfonia. Il protocollo SIFEL, in *Relazione Ufficiale al XXXVI Congresso Nazionale della Società Italiana di Foniatria e Logopedia*. *Acta Phon. Lat*, 24 (1-2), p 13-42, 2002.
 16. Weinstein GS, Laccourreye O, Ruiz C, Dooley P, Chalian A, Mirza N. Larynx preservation with supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidoepiglottopexy. Correlation of videostroboscopic findings and voice parameters. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:1-7.
-

17. D'Alatri L, Bussu F, Scarano E, Paludetti G, Marchese MR. Objective and subjective assessment of tracheoesophageal prosthesis voice outcome. *J Voice*. 2012;26:607-13.
18. Moerman M, Martens JP, Crevier-Buchman L, Woisard V, Dejonckere P. Perceptive evaluation of substitution voices: the (I)INFVo rating scale. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2005;126:323-5.
19. Blood G. Development and assessment of a scale addressing communication needs of patients with laryngectomies. *AJSLP*. 1993;82-7.



IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO DEGLI INSUCCESSI SU N

M. RADICI, D. CRESCENZI, L. DE CAMPORA,
L. FIRRISI, A. INCAMMISA, G. CIGLIA, M. LAUS

INTRODUZIONE

Il follow-up che quotidianamente si attua nei confronti di pazienti sottoposti a trattamento per carcinoma squamoso della laringe, è di fatto una continua sfida mirata al controllo e, laddove possibile, alla terapia delle recidive e delle diffusionsi di malattia. Le competenze professionali, la possibilità di avvalersi di una tecnologia avanzata e l'approccio multidisciplinare consentono un lavoro scrupoloso che se da una parte aderisce alle più aggiornate linee guida, dall'altra tiene conto delle situazioni cliniche estremamente variabili che riguardano ogni singolo paziente esaminato. In questa cornice ci sembra opportuno affrontare il trattamento in modo schematico lasciando comunque alla consolidata esperienza professionale le decisioni per il raggiungimento del più corretto indirizzo terapeutico. Facendo accenno ai trattamenti di T focalizzeremo l'attenzione sull'N affrontando il tema secondo ciò che è espresso nella letteratura e la nostra personale esperienza.

IL CARCINOMA DELLA LARINGE

Il carcinoma della laringe rappresenta la più frequente neoplasia del tratto aerodigestivo superiore (28% dei casi) e costituisce il 4,5% di tutti i tumori maligni nell'uomo. È maggiormente prevalente nell'uomo rispetto che nella donna con una proporzione variabile nelle varie casistiche internazionali, raggiungendo in Italia la proporzione di 10:1. La maggior incidenza si ha nella sesta decade di vita. Circa il 95% di tutti i tumori maligni della laringe è rappresentato da carcinomi squamo cellulari; circa il 2% dei casi è rappresentato da carcinomi verrucosi, un variante a basso grado di carcinoma squamo cellulare, con margini ben demarcati, di aspetto papilomatoso. Tra i fattori di rischio riconosciuti nell'etiopatogenesi di questi tumori troviamo:

- fumo di sigaretta,
-
-

- processi infiammatori cronici con presenza di lesioni precancerose (leucoplachie),
- alcol (maggiormente per le lesioni sovraglottiche),
- papillomatosi.

A seconda della localizzazione di malattia, le neoplasie laringee possono essere distinte in:

- sovraglottiche,
- glottiche,
- sottoglottiche.

Tale suddivisione non è semplicemente descrittiva, ma raccoglie in se caratteristiche biologiche differenti con conseguente variabilità nell'iter terapeutico e nella prognosi.

Infatti, mentre la sovraglottide è dotata di una ricca rete linfatica che drena nei linfonodi del II-III e IV livello, la regione sottoglottica drena prevalentemente verso i linfonodi paratracheali e verso il III-IV livello. Le corde vocali (glottide), non presentano una rete linfatica, per cui neoplasie a questo livello non portano metastasi linfonodali, se non in caso di sconfinamento sovraglottico e/o sottoglottico (tab. 1-2).

I fattori prognostici più importanti sono rappresentati dallo stadio di T ed N. Altri fattori prognostici da considerare sono:

- età,
- sesso,
- performance status,
- sottosedo di malattia.

Le neoplasie glottiche, causando disfonia sin dagli stadi iniziali di malattia, portano il paziente ad un consulto specialistico con maggior possibilità di una diagnosi precoce al contrario di neoplasie sottoglottiche che rimangono paucisintomatiche sino a stadi più avanzati, portano ad un ritardo diagnostico con importanti implicazioni prognostiche.

Sede di T	Livello a rischio di N+	% N+	% di N occulto
<i>Laringe</i>	II, III, IV	50%	17-34%
<i>Laringe glottica</i>	II, III, IV, V	10-15%	8-16%
<i>Laringe sottoglottica</i>	II, III, IV, V, VI	10%	

Tab. 1

Sede di T	% di interessamento per livello				
	I	II	III	IV	V
<i>Laringe/lpofaringe</i>	2,4	31,0	26,6	12,2	2,2

Tab. 2

Come in tutti i tumori maligni della testa e del collo, anche nelle neoplasie laringee il coinvolgimento linfonodale riveste un ruolo fondamentale nella storia della malattia.

Se si considera che 1 mm^3 di massa neoplastica contiene circa un bilione di cellule maligne, si capisce come la presenza o meno di metastasi occulte deve condizionare le scelte terapeutiche che si riflettono sui risultati prognostici e sulla sopravvivenza del paziente.

Per capire l'importanza del coinvolgimento linfonodale sulla prognosi del paziente, basti pensare che l'interessamento di un singolo linfonodo, sia esso ipsi- o contro laterale, è in grado di ridurre del 50% la sopravvivenza a 5 anni e il coinvolgimento bilaterale di un ulteriore 50%. La presenza di metastasi linfonodali influenza, inoltre, la percentuale di recidiva locale ma anche di metastasi a distanza.

Al fine di strutturare l'iter terapeutico più idoneo per il paziente, soprattutto per quanto concerne il trattamento del collo, è opportuno conoscere quale sia la possibile presenza di metastasi occulte nei pazienti N0 clinici. Nella figura 1, estrapolata da un lavoro di Birkeland et al., su più di 600 laringectomie con svuotamento laterocervicale associato, viene mostrata la percentuale di metastasi linfonodali nelle neoplasie sovraglottiche (A) e glottiche (B) (le immagini fanno riferimento a neoplasie con T destro).

TRATTAMENTO

Tumori della laringe sovraglottica stadio I-II

Questi tumori vanno di fatto trattati con chirurgia conservativa (endoscopica o open) o con radioterapia esclusiva. Pur non avendo dati uniformi

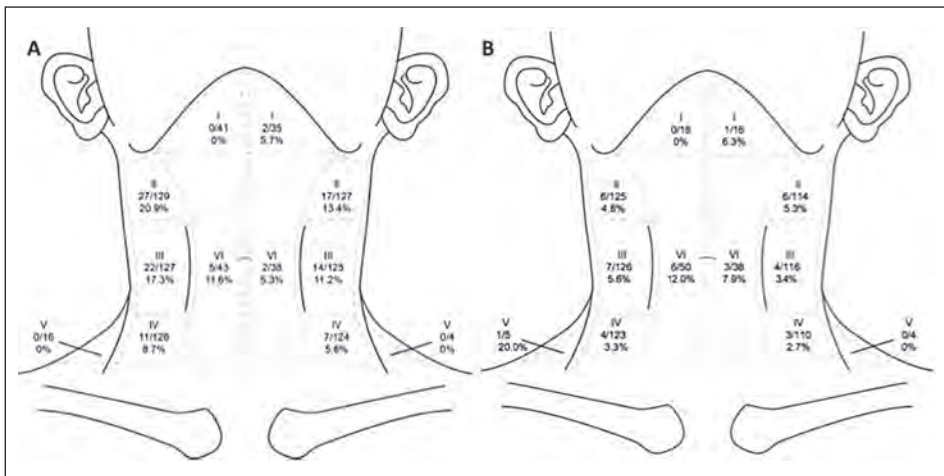


Fig. 1: Percentuale di metastasi linfonodali nelle neoplasie sovraglottiche (A) e glottiche (B) (T a destra).

sulle statistiche maggiori possiamo affermare che per i T1 il controllo della malattia si aggira al 100% mentre per i T2 si attesta tra il 40-70%. La diffusione linfonodale post trattamento è presente in circa il 5% dei casi e il trattamento chirurgico ne controlla il 90%.

Tumori avanzati della laringe sovraglottica (stadio III-IV)

I tumori avanzati loco regionali di questo distretto possono essere trattati con chirurgia: laringectomia sub totale nei T3 e laringectomia totale nei T4. Lo svuotamento laterocervicale bilaterale è di norma condotto sui cN0 come forma terapeutica precauzionale. Lo svuotamento diventa selettivo nei casi N+. È previsto il trattamento adiuvante con radioterapia o con radiochemioterapia. In casi selezionati è possibile scegliere un trattamento di tipo ricostruttivo. Nell'ottica di un trattamento che miri alla preservazione d'organo è possibile optare per un trattamento radiochemioterapico. In quest'ultimo caso la chirurgia verrebbe lasciata come opzione terapeutica di salvataggio.

Nei casi inoperabili e nei pazienti che rifiutano l'intervento la radiochemioterapia resta l'unico trattamento possibile.

Tumori della laringe glottica (stadio I-II)

È accettato che la radioterapia esclusiva sia, per questi tumori, il trattamento che ottiene i medesimi risultati della chirurgia endoscopica con un minore impatto sulla voce. In letteratura vengono descritti tassi di controllo locale a 5 anni del 70-95%. Il salvataggio chirurgico consente il raggiungimento di percentuali che si aggirano tra il 95 e il 100%. Il rischio di metastasi a distanza e di metastasi linfonodali è il 5%.

I tumori T2 sono rappresentati da un eterogeneo gruppo di presentazioni cliniche comprese quelle che appaiono con compromissione della motilità cordale e quindi possono essere paragonati ai T3 con corda fissa. Un recente lavoro di Peretti et al. (2016) evidenzia come, seppur anche per i T2 e T3 selezionati (glottici e sovraglottici), la chirurgia laser transorale garantisca dei risultati sovrapponibili alla chirurgia ricostruttiva in termini di radicalità oncologica, migliorando notevolmente i tempi di recupero del paziente, vi sono alcuni fattori che, invece, sconsigliano l'esecuzione di questo tipo di chirurgia:

- inadeguata esposizione della laringe,
- coinvolgimento della commessura anteriore in direzione piano cranio-caudale,
- massiva infiltrazione dello spazio parallattico,
- invasione dello spazio parallattico posteriore con fissazione arite-noidea,
- iniziale infiltrazione della cartilagine tiroidea.

In questi casi, le laringectomie aperte parziali orizzontali, rappresentano sicuramente l'opzione chirurgica da preferire.

Tumori della laringe glottica localmente avanzati (stadio III-IV)

Analogamente al distretto sovraglottico il trattamento si avvale di chirurgia ed eventuale radio e chemioterapia. Il collo negli N0 viene trattato con svuotamento laterocervicale bilaterale preventivo e selettivo negli N+.

Nella maggioranza dei casi T3, N0-1 la chirurgia conservativa per via esterna offre ottimi risultati in termini di controllo loco-regionale e di salvataggio di funzione laringea. I criteri di selezione, utili per identificare i casi che possono essere trattati con terapia chirurgica unimodale, devono prendere in considerazione le condizioni generali del paziente ed un accurato staging di T ed N.

Tumori della laringe sottoglottica

I tumori della laringe sottoglottica sono rari; la radioterapia è generalmente indicata negli stadi iniziali (T1-T2) mentre in quelli avanzati è preferibile ricorrere all'associazione chirurgia-radioterapia postoperatoria, ove possibile. Negli stadi intermedi (T3N0) può essere impiegata l'associazione chemioterapia-radioterapia in un'ottica di preservazione d'organo. In caso di inoperabilità medica o di rifiuto della chirurgia da parte del paziente la radioterapia (possibilmente associata alla chemioterapia) è l'unico trattamento potenzialmente curativo anche negli stadi avanzati. La diffusione alle stazioni linfonodali comprende la possibilità di estensione alle stazioni del mediastino superiore, questo condiziona le scelte chirurgiche e radioterapiche. Nelle forme iniziali si può prevedere una probabilità di controllo locale del 60-70% con una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 50 e il 60%.

Trattamento dell'N

Accanto al trattamento del focolaio neoplastico primario che vede entrare in gioco tecniche chirurgiche diversificate tra loro ma tutte ben codificate e con sicura radicalità oncologica, si pone sempre il quesito della più attenta considerazione del cosiddetto "problema linfonodale", che ancora oggi, vede contrapporsi diversi orientamenti. La classificazione TNM è ancora oggi il riferimento per la catalogazione e la formulazione dell'indirizzo terapeutico anche se ancora oggi non tiene in considerazione fattori che influenzano molto la prognosi in termini di sopravvivenza a lungo termine. In particolare riteniamo che l'N sia definito in classi che permettono il riconoscimento della diffusione linfonodale in modo sufficiente ma pur sempre ancora soggetto a possibilità di completamento o revisione (tab. 3). L'impostazione può essere di tipo esclusivamente terapeutico in caso di adenopatie metastatiche manifeste, ovvero di tipo profilattico o "di principio" in assenza di segni clinici e radiologici che testimonino l'avvenuta colonizzazione delle stazioni linfatiche laterocervicali. In caso di linfoadenopatie di aspetto clinico metastatico è universalmente accettata la necessità del trattamento chirurgico, viceversa per ciò che concerne il trattamento dei casi N0, diversi sono gli approcci terapeutici proposti.

Classificazione TNM (UICC e AJCC, 2002) esclusi rinofaringe e tiroide	
Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi in 1 solo linfonodo omolaterale di dimensione massima uguale o inferiore a 3 cm
N2	Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm; in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm; o in linfonodi bilaterali o controlaterali nessuno con dimensione massima superiore a 6 cm - N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm - N2b Metastasi in linfonodi omolaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm - N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm
N3	Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima superiore a 6 cm

Tab. 3

La presenza di metastasi linfonodali laterocervicali rappresenta il singolo fattore prognostico più importante nel condizionare la sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma della laringe, in senso peggiorativo relativamente al grado dell'adenopatia. In particolare la prognosi peggiora con l'incremento dimensionale e numerico e, soprattutto, in presenza di rottura capsulare ed invasione dei tessuti molli perilinfonodali, quale espressione dell'aggressività tumorale. La sopravvivenza globale dei pazienti con metastasi linfonodali all'esordio decresce approssimativamente del 30%-50% nelle varie casistiche della letteratura internazionale.

La progressione neoplastica dal tumore primitivo alle stazioni linfonodali del collo segue percorsi facilmente prevedibili in conseguenza di una disposizione anatomica dei collettori linfatici rappresentati simmetricamente agli estremi della laringe.

La decisione di trattare elettivamente il collo viene a basarsi su tre fattori:

1. la sensibilità delle tecniche di imaging nella detezione delle metastasi infracliniche,
2. la percentuale di rischio delle metastasi occulte,
3. il tasso di ricuperabilità delle metastasi tardive se si sceglie l'approccio wait-and-see.

Negli ultimi anni, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci chemioterapici e di nuove tecniche radioterapiche ha portato sia ad un migliore controllo loco regionale di malattia, sia ad un diverso approccio terapeutico su N.

Difatti, mentre in caso di persistenza di malattia linfonodale dopo CT-RT è sempre raccomandata la dissezione del collo, nei casi N2-N3 totalmente

responsivi al trattamento CT-RT, si affida ad un follow-up stretto il controllo di malattia senza procedere alla dissezione del collo.

La percentuale media di recidiva linfonodale nei carcinomi della testa e del collo, di cui quelli laringei rappresentano la fetta più grande, dopo qualsiasi modalità di trattamento, è compresa tra 20% e 30% a 5 anni; di questi, più del 70% dei casi, si riscontra nei primi due anni di follow-up.

Le linee guida del Regno Unito prevedono che in assenza di evidenza di malattia linfonodale clinica o radiologica, il trattamento elettivo (chirurgia ± RT-postoperatoria o RT) è raccomandato per i livelli linfonodali II, III e IV bilateralmente. In caso di positività linfonodale, è importante che i livelli linfonodali II-V vengano trattati omolateralmente. Se sono positivi i linfonodi del II livello, bisogna considerare di irradiare i linfonodi ipsi-laterali del livello Ib.

I pazienti con N2 o N3 che sono stati sottoposti a CT-RT sul tumore primitivo della laringe e hanno avuto una risposta successiva completa con PET-TC negativa, non devono essere sottoposti a svuotamento laterocervicale dei linfonodi. Invece, pazienti che hanno avuto una risposta parziale al trattamento o che mostrano addirittura un aumento della captazione alla PET-TC, devono eseguire una dissezione radicale del collo.

Alcuni studi suggeriscono che nei pazienti con carcinoma a cellule squamose (CCS) ricorrente della laringe con N0, un approccio wait-and-see sui linfonodi ha un'efficacia (sopravvivenza a 3 e a 5 anni) statisticamente paragonabile ad un approccio terapeutico, sia esso chirurgico, RT e/o CT. In uno studio prospettico pubblicato dal gruppo di Amsterdam nel quale i T1 e T2 del cavo orale e della laringe, classificati come N0 impiegando la citologia ecoguidata e asportati per via transorale con il Laser, sono stati strettamente osservati con visite di follow-up ogni 8 settimane e con il ricorso alla citologia ecoguidata nei casi sospetti. In questo modo, durante l'osservazione post-operatoria gli Autori hanno registrato il 18% di comparsa di metastasi linfonodali tardive, di queste il 71% sono state recuperate. Questo significa che se disponiamo di un imaging, associato alla citologia, con alta sensibilità nella detenzione delle metastasi clinicamente occulte e se il follow-up è molto stretto da permetterci un alto recupero delle metastasi tardive registriamo un tasso di ricadute sul collo (intorno al 6% nel lavoro citato) che non si discosta in modo statisticamente significativo da quello che si può avere con un trattamento profilattico. I percorsi terapeutici secondo questo studio possono essere riassunti in quanto segue:

- *N0*. È oggetto di discussione l'atteggiamento terapeutico nei confronti di pazienti con neoplasie iniziali: alcuni autori sostengono l'opportunità di una vigile attesa (controlli ambulatoriali stretti e linfoadenectomia solo in caso di comparsa di adenopatia metastatica), altri ritengono utile una linfoadenectomia di principio in ogni caso. È altresì discussa l'entità della dissezione (cosiddette linfoadenectomie selettive limitate all'asportazione di alcuni livelli). Quando la rimozione della neoplasia primitiva richiede un accesso cervicale la linfoadenectomia è indispensabile.

- *N1, N2.* La chirurgia (linfadenectomia laterocervicale omolaterale e/o bilaterale) rappresenta la terapia di elezione, eventualmente seguita dalla radioterapia sul campo di svuotamento (secondo le indicazioni riportate nel capitolo della radioterapia postoperatoria). I livelli da rimuovere dipendono dalla sede della neoplasia: carcinomi della laringe glottica e sopraglottica: livelli II-V; carcinomi della laringe con estensione sottoglottica e dell'ipofaringe: livelli II-VI.
- *N3.* La terapia di elezione è rappresentata dalla chemio-radioterapia, con eventuale recupero chirurgico di un possibile residuo.

Dopo aver consultato la letteratura e le linee guida internazionali e nazionali riteniamo opportuno considerare dei punti di estrema importanza al fine di comprendere meglio ciò a cui è legata la maggiore o minore probabilità di recidiva di malattia e di metastatizzazione linfonodale laterocervicale. L'atteggiamento terapeutico nei confronti di pazienti con neoplasie N0 è ancora di fatto argomento di discussione. La percentuale di metastasi in questi pazienti, riportate in varie casistiche, è in media del 20%. Selezionare un paziente N0 ad oggi non è ancora agevole. La semeiotica e la palpazione sono ancora le metodiche di uso più frequente alla selezione di tali pazienti. L'ausilio dell'imaging (ecotomografia, TC, RMN e FDG-PET) riduce di fatto la frequenza dei falsi negativi senza risolvere il problema riguardante le micrometastasi che in tali pazienti è presente nel 10-15% dei casi. Lo svuotamento selettivo dei livelli II-IV è ritenuto pratica valida laddove si accetti che secondo la letteratura per i tumori della laringe la frequenza di metastasi linfonodali del I e V livello è del 6% e 1% rispettivamente e che il resto delle metastasi sarebbero a carico degli altri livelli. È anche vero che il coinvolgimento del V livello è maggiore laddove il collo mostri la presenza di metastasi in altri gruppi linfonodali, dato assente in sede pre-operatoria. Dobbiamo considerare le metastasi che saltano i livelli e che quindi non rispettano ciò che è stato pocanzi detto. Di fatto sarebbe auspicabile la presenza di un servizio di anatomia patologica in grado di fornire letture dettagliate degli esami estemporanei nel minor tempo possibile dando opportunità al chirurgo di poter applicare la chirurgia del collo in modo più conforme possibile al paziente.

Negli N+ il comportamento è di operare uno svuotamento laterocervicale radicale modificato o radicale monolaterale o bilaterale a seconda della classe di N.

Restando sul tema del capitolo che trattiamo dobbiamo quindi considerare gli interventi ricostruttivi della laringe ed in particolare la diagnosi e il trattamento delle recidive su N. Siamo quindi di fatto chiamati a trattare il tema che coinvolge i pazienti affetti da carcinoma della laringe con lesione primaria sopraglottica e del piano glottico T2 e T3.

Nei tumori sopraglottici T2 e T3, specie se mediani, si associa uno svuotamento laterocervicale bilaterale selettivo di principio (Liv II-IV) negli N0 e svuotamento laterocervicale bilaterale radicale o radicale modificato per

classi di N maggiori (N2-3). In questi ultimi casi e in presenza di metastasi linfonodali extracapsulari, sarà auspicabile l'associazione con radiochemioterapia adiuvante.

Nei tumori glottici sarà più raro assistere alla presenza di N+. Anche in questo caso i tumori T2 e T3 sono i candidati a chirurgia laringea ricostruttiva associata o meno al trattamento dell'N. Se possiamo affermare che per i tumori T3 il nostro comportamento chirurgico è conforme ai protocolli nazionali (eventuale svuotamento laterocervicale selettivo negli N0 e radicale o radicale modificato per classe di N maggiori), non possiamo affermare la stessa cosa per i tumori T2 che abbracciano una serie eterogenea di neoformazioni che in alcuni casi è rappresentata da carcinomi di dimensioni importanti e con deficit cordale variabile. In questi casi e in quelli in cui si osserva l'estensione al ventricolo, associamo lo svuotamento laterocervicale omolaterale anche negli N0 e radicale o radicale modificato per N1-2 e 3. Anche in questo caso per le classi di N più alte e per infiltrazione della capsula linfonodale sarà previsto un trattamento radioterapico o radiochemioterapico.

Follow-up

Il programma di controllo dei pazienti trattati è dettato da regole pianificate da protocolli ormai noti che prevedono:

- controlli trimestrali durante il I e II anno dopo la fine del trattamento,
- controlli semestrali fino al V anno,
- visita clinica + fibroscopia,
- se clinicamente indicato RM collo con mezzo di contrasto. TC collo con mezzo di contrasto (seconda scelta),
- TC/PET per casi dubbi alla RM/TC,
- TC torace annuale,
- funzionalità tiroidea annuale,
- dissuasione da fumo e alcool.

Dalla tabella si evince quanto l'esame clinico sia operatore dipendente e quindi efficiente in relazione all'esperienza del medico esaminatore. La palpazione del collo ha valori di specificità e sensibilità del 43% e 73% rispettivamente. Resta comunque l'accertamento alla base del quale l'imaging è pianificato al fine della più corretta diagnosi.

L'esame ecografico è più usato in Europa che negli Stati Uniti. Esso è un esame facilmente eseguibile con possibilità di caratterizzazione delle catene linfonodali molto accurata. L'ecodoppler aggiunge la possibilità di studiare le caratteristiche di vascolarizzazione del linfonodo e perilinfonodale. Purtroppo è una metodica operatore dipendente e quindi sottoposta a numerose variabili che non rendono sempre possibile una diagnosi congrua. L'ago aspirato può aggiungere dati citologici molto utili alla caratterizzazione delle sospette metastasi. Gli svantaggi sono dettati dall'impossibilità di esplorare regioni come quella retrofaringea e paratra-

cheale/mediastinica possibili sedi di metastasi linfonodali. Le differenze caratterizzabili con questo esame sono la ipoecogenicità rispetto a quella muscolare nei linfonodi patologici, la scomparsa dell'ilo che si riscontra in circa il 90% dei linfonodi sede di metastasi, echi granulari intraparenchimali, caratterizzazione di pacchetti linfonodali che possono essere ad alto rischio, necrosi, rottura capsulare.

La TC cmcd è l'esame che permette una visualizzazione e caratterizzazione sia del T che dell'N. Il criterio dimensionale dei linfonodi definisce patologici i linfonodi con asse maggiore di 15 mm nel I° e II° livello e maggiore di 10 mm negli altri livelli. I linfonodi che eccedono queste dimensioni hanno un'alta possibilità di essere metastatici. Facilmente visualizzabile la necrosi centrale. L'assenza di necrosi non definisce l'assenza di metastatizzazione.

La RMN non è dotata di caratterizzazione migliore anche se riconosce gli stessi parametri di sospetto della TC. L'irregolarità dei bordi linfonodali rappresenta un indice negativo. La RM DWI è dotata di possibilità discriminatorie rispetto ai linfonodi subcentimetrici sede di metastasi non caratterizzabili con i sistemi imaging già descritti.

La TC-PET (FDG_PET) è un esame di grande aiuto attualmente usato durante i follow-up per discriminare neoformazioni di varia natura riscontrabili con altre metodiche che hanno bisogno di un riscontro. Il fluorodesossiglucosio attraverso lo studio del metabolismo glucidico dei tessuti neoplastici è in grado di fornire la conferma di un sospetto che di per se non significa necessariamente la presenza di metastasi certe. Seppur di grande utilità restano ancora da chiarire aspetti legati a falsi positivi e negativi che possono in alcuni non dirimere i dubbi.

La diagnosi di recidiva su N è un evento non frequente. La chirurgia di salvataggio deve ovviamente tenere conto del trattamento primario. La recidiva può apparire ai margini dello svuotamento eseguito in precedenza e quindi più suscettibile a terapia chirurgica con buoni risultati a distanza. Si può presentare come espressione di malattia suscettibile di terapia sistemica quindi ad uno stadio avanzato. Nei pazienti radiotrattati una chirurgia di salvataggio sarà ovviamente più complessa sia in termini di esecuzione tecnica che di complicanze post operatorie sempre maggiori rispetto al trattamento primario. Tali sequele possono essere tanto importanti da dover considerare opportuno anche l'uso di lembi per una chiusura che possa garantire un miglioramento della cicatrizzazione e una diminuzione delle possibilità di emorragia.

Bibliografia

- Aaro Haapaniemi MD, et al Predictive factors and treatment outcome of laryngeal carcinoma recurrence Accepted 21 October 2016 Published online 30 November 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/hed.24642.
 - Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT, Bradford CR, McHugh JB, Brenner JC, Spector ME. Occult nodal disease prevalence and distribution in recurrent laryngeal cancer requiring salvage laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 March; 154(3):473-479. doi:10.1177/0194599815627811.
 - Xing Y, Zhang J, Lin H, Gold KA, Sturgis EM, Garden AS, Lee JJ, William WN Jr. Relationship between level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2016 Feb 15;122(4):534-45. doi: 10.1002/cncr.29780. Epub 2015 Nov 10.
 - Li PJ, Hu WH, Jin T. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2016 Jan;4(1):70-76. Epub 2015 Oct 29.
 - Liu YH, Du Zw. Management of clinically negative nodes (N0) in supraglottic laryngeal carcinoma: a systematic review. *Genet Mol Res.* 2016 Oct 17;15(4). doi: 10.4238/gmr15048179.
 - Mehanna H, Kong A, Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S181-S190.
 - Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S75-S82.
 - Imanishi Y, Ozawa H, Sakamoto K, Fujii R, Shigetomi S, Habu N, Otsuka K, Sato Y, Watanabe Y, Sekimizu M, Ito F, Tomita T, Ogawa K. Clinical outcomes of transoral videolaryngoscopic surgery for hypopharyngeal and supraglottic cancer. *BMC Cancer.* 2017 Jun 26;17(1):445. doi: 10.1186/s12885-017-3396-0.
 - Čelakovský P, Kalfeřt D, Smatanová K, Chrobok V, Laco J. Detection of Cervical Lymph Node Micrometastases in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, Pharynx and Larynx. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2015;58(2):62-5. doi: 10.14712/18059694.2015.95.
 - Nakata Y, Ijichi K, Hanai N, Nishikawa D, Suzuki H, Hirakawa H, Kodaira T, Fujimoto Y, Fujii T, Miyazaki T, Shimizu T, Hasegawa Y. Treatment results of alternating chemoradiotherapy with early assessment for advanced laryngeal cancer: a multi-institutional phase II study. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Feb;44(1):104-110. doi: 10.1016/j.anl.2016.05.003. Epub 2016 Jul 18.
 - Ali Bayram, Yüce İ, Çağlı S, Canöz Ö, Güney E. Predictive value of E-cadherin and Ep-CAM in cervical lymph node metastasis of supraglottic larynx carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2015 Nov-Dec;36(6):736-40. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.08.006. Epub 2015 Aug 18.
 - Ali Bayram, Yüce İ, Çağlı S, Canöz Ö, Güney E. Predictive value of E-cadherin and Ep-CAM in cervical lymph node metastasis of supraglottic larynx carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2015 Nov-Dec;36(6):736-40. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.08.006. Epub 2015 Aug 18.
 - Tachibana T, Orita Y, Marunaka H, Makihara SI, Hirai M, Gion Y, Ikegami K, Miki K, Makino T, Noyama Y, Komatsubara Y, Kimura M, Yoshino T, Nishizaki K, Sato Y. Neck metastasis in patients with T1-2 supraglottic cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Jun 22. pii: S0385-8146(17)30159-1. doi: 10.1016/j.anl.2017.06.002. [Epub ahead of print]
-

- Suenaga Y, Kitajima K, Kanda T, Otsuki N, Nibu K, Sasaki R, Itoh T, Sugimura K. [(18)F]-FDG PET/CT imaging for detection of nodal metastases in patients with squamous cell carcinoma of the pharynx and larynx: comparison with CT. *Jpn J Radiol*. 2016 Mar;34(3):203-10. doi: 10.1007/s11604-015-0510-6. Epub 2015 Dec 15.
 - Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 2008 Apr;118(4):676-9. doi: 10.1097/MLG.0b013e31815f6f25.
 - Gainor DL, Marchiano E, Bellile E, Spector ME, Taylor JMG, Wolf GT, Hogikyan ND, Prince ME, Bradford CR, Eisbruch A, Worden F, Shuman AG. Survival Outcomes in Patients with T2N0M0 (Stage II) Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jun 1:194599817711374. doi: 10.1177/0194599817711374. [Epub ahead of print]
 - Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*. 2016 May 1;122(9):1388-97. doi: 10.1002/cncr.29932. Epub 2016 Mar 11.
 - Fuller CD, Mohamed AS, Garden AS, Gunn GB, Mulcahy CF, Zafereo M, Phan J, Lai SY, Lewin JS, Hutcheson KA, Frank SJ, Beadle BM, Morrison WH, El-Naggar AK, Kocak-Uzel E, Ginsberg LE, Kies MS, Weber RS, Rosenthal DI. Long-term outcomes after multidisciplinary management of T3 laryngeal squamous cell carcinomas: Improved functional outcomes and survival with modern therapeutic approaches. *Head Neck*. 2016 Dec;38(12):1739-1751. doi: 10.1002/hed.24532. Epub 2016 Jul 28.
 - Coskun HH, Medina JE, Robbins KT, Silver CE, Strojan P, Teymoortash A, Pellitteri PK, Rodrigo JP, Stoeckli SJ, Shaha AR, Suárez C, Hartl DM, de Bree R, Takes RP, Hamoir M, Pitman KT, Rinaldo A, Ferlito A. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015 Jun;37(6):915-26. doi: 10.1002/hed.23689. Epub 2014 Jun 30.
 - Linee guida. Tumori della testa e del collo. Edizione 2016.
 - Piemonte M, Rugiu MG. Il follow-up dei tumori maligni della testa e del collo. Quaderno monografico di aggiornamento AOOI. 2013.
 - Spriano G, Piantanida R, Cazzaniga F, et al. Analisi di uno studio retrospettivo multicentrico italiano. In: Atti del 1° Workshop GLOCC. Varese, ed Lativa, 1988.
 - van den Brekel MWM, Reitsma LC, Snow GB, et al. The outcome of a wait and see policy for the neck after negative ultrasound guided cytology results and follow up with ultrasound guided cytology. *Br J Cancer*. 1998;77:201.
 - Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS: Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120,699-702.
 - Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al. Standardizing Neck Dissection Terminology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117601-606.
 - Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *The American Journal of Surgery*. 1990;160:405-409.
 - Traynor SJ, Cohen JI, Gray J, et al. Selective neck dissection and the management of the node-positive neck. *Am J Surg*. 1996;172,654-657.
 - Gavilan C, Gavilan J. Five-year results of functional neck dissection for cancer of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:1193-1196.
 - Ferlito A, Corry J, Silver CE, Shaha AR, Thomas Robbins K, Rinaldo A. Planned neck dissection for patients with complete response to chemoradiotherapy: a concept approaching obsolescence. *Head Neck*. 2010;32(2):253-61.
-

- Linee Guida congiunte multidisciplinari AIOM-AIRO sui Tumori della testa e del collo. 2008, http://www.radioterapiaitalia.it/cont__93_298.phtml (21-06-2013).
 - Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3693-704.
 - Christopoulos A, Nguyen-Tan PF et al. Neck dissection following concurrent chemo-radiation for advanced head and neck carcinoma: pathologic findings and complications. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;37(4):452-456.
 - Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT, Bradford CR, McHugh JB, Brenner JC, Spector ME. Occult nodal disease prevalence and distribution in recurrent laryngeal cancer requiring salvage laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Mar;154(3):473-9. doi: 10.1177/0194599815627811. Epub 2016 Feb 16.
-
-

IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO DEGLI INSUCCESSI SUL T CON CHIRURGIA OPEN

G. CRISTALLI, G. MERCANTE, R. PELLINI,
P. MARCHESI, V. MANCIOCCO, F. DI GIULIANO, G. SPRIANO

INTRODUZIONE

La radioterapia esclusiva nel trattamento dei carcinomi della laringe, T1 e T2 ed in casi selezionati di T3, è ampiamente utilizzata¹, tuttavia, l'incidenza di recidive varia dal 9 al 21% nei T1 e dal 28 al 37% nei T2 glottici². La recidiva di un carcinoma della laringe dopo trattamento radio o radiochemioterapico esclusivo o chirurgia conservativa offre, se comparata ad altri siti del testa e collo, ampie possibilità di recupero chirurgiche (tab. 1)³.

Altra caratteristica del carcinoma della laringe è il fatto che le recidive su T rappresentano la maggioranza rispetto alle recidive su N o localizzazioni a distanza (20-30% recidive su T, 10-15% su N e 1-10% su M).



Tab. 1: Comparazione tra durata della sopravvivenza dopo terapia chirurgica di recupero per sede. Si noti come nel carcinoma recidivo della laringe i risultati dei trattamenti di recupero sono migliori rispetto altre sedi del testa-collo³.

Le caratteristiche del tumore recidivo sono comunque differenti in termini di aggressività, tendenza ad infiltrare, minore differenziazione ed aspetti istologici di infiltrazione vascolare o perineurale tipici. Per tali motivi una recidiva di carcinoma della laringe nella maggioranza dei casi è candidata ad un trattamento radicale demolitivo quale la laringectomia totale. Anche la laringectomia totale di recupero, al di là degli aspetti funzionali e dell'impatto sulla qualità della vita del paziente, è sicuramente gravata da una incidenza di complicanze non trascurabili.

Di fronte ad una chirurgia di recupero invalidante, soggetta a complicanze e costosa, diversi autori hanno proposto un trattamento chirurgico conservativo ed in tale contesto analizzeremo il ruolo, le indicazioni, le possibilità terapeutiche ed i risultati delle laringectomie sovra-cricoidi e totali di recupero.

DIAGNOSI E STADIAZIONE

La diagnosi di una recidiva o persistenza di tumore dopo trattamento radioterapico o pregressa chirurgia conservativa non è sempre agevole in quanto sono presenti fenomeni infiammatori, estensione submucosa del tumore, alterazioni legate alla radio-necrosi, immagini radiografiche (TAC e RMN) alterate da artefatti. In tali casi tanto l'esame obiettivo quanto le biopsie possono risultare inficiate da un'alta percentuale di falsi negativi (fig. 1).

È fondamentale però riconoscere nell'imaging le modificazioni post-radioterapiche della laringe che insorgono successivamente al trattamento radioterapico e che spesso rendono complicata la differenziazione con un eventuale tessuto patologico recidivo⁴. In particolare nella laringe radio-trattata si evidenzia la presenza di alterazioni edemigene eviden-

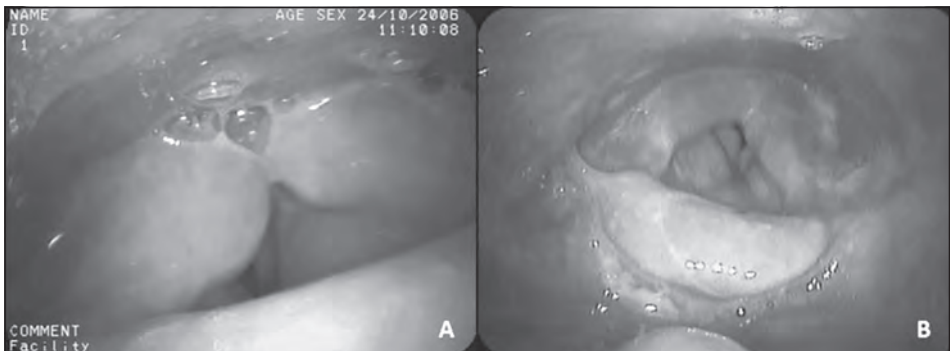


Fig. 1: Fibrolaringoscopia ad 1 mese dopo il trattamento radioterapico si noti come possono essere presenti fenomeni edematosi (A) o ristagno mucoso con aree di mucosite post-attinica (B) tali da rendere la diagnosi di persistenza e/o recidiva di malattia difficoltosa nelle fasi iniziali.

ziabili con rigonfiamento delle pliche ari-epiglottiche e delle false corde, ispessimento simmetrico dell'epiglottide con fluido a livello delle vallecole epiglottiche e la presenza di componente fluida nella parete posteriore e nell'ipofaringe retrocricoidea; è possibile inoltre che si associ a questi reperti una reticolazione dei tessuti molli sottocutanei. Nella sede del pregresso tumore è poi spesso presente una quota tissutale caratterizzata da prevalente componente fibrotica. In alcuni casi potrebbe essere evidente sclerosi o lisi della cartilagine da porre in relazione a condronecrosi post-attinica⁵. L'esame TAC rende più difficoltosa la differenziazione tra le modificazioni post-attiniche e l'eventuale recidiva in quanto la presenza di edema è rappresentata da un incremento della densità maggiormente evidente a livello della componente adiposa presente nello spazio pre-epiglottico e para-epiglottico, che non è sempre chiaramente riconoscibile e distinguibile da un tessuto neoformato⁶.

La RMN rende più accurata l'identificazione delle alterazioni edemigene e fibrotiche in quanto l'edema è caratterizzato da iperintensità del segnale nelle sequenze T2 pesate, anche con sottrazione del segnale del tessuto adiposo, mentre la fibrosi è caratterizzata da una marcata ipointensità del segnale T2 a differenza del tessuto patologico che presenta un segnale basso o intermedio in T2.

La RMN inoltre può avvalorarsi di un imaging avanzato, in particolare della sequenza di diffusione, nella quale la recidiva tumorale si presenta come un'area di restrizione della diffusività e quindi con bassi valori di ADC in quanto caratterizzata da un tessuto ad elevata cellularità. L'utilizzo del mezzo di contrasto sia in TAC che in RMN può dare alcune informazioni aggiuntive sulla individuazione di tessuto patologico recidivo; infatti, sebbene le strutture della laringe-ipofaringe presentino un diffuso potenziamento post-contrastografico per circa 12 mesi dopo il trattamento radioterapico (circa 12 mesi) l'acquisizione di fasi precoci permette di evidenziare la comparsa di un focale e precoce potenziamento che può essere spia di un tessuto altamente vascolarizzato e quindi di una recidiva⁷. In tale contesto seppur la TAC e la RMN abbiano un ruolo fondamentale nella diagnosi di carcinoma squamoso della laringe, è consigliabile integrare questi esami con una PET-TC per l'elevata sensibilità e per completare la stadiazione sulle metastasi a distanza (fig. 2)⁸⁻⁹.

Nelle recidive del tumore della laringe post radioterapia il pattern di crescita è caratterizzato da un fronte meno regolare intervallato ad aree di fibrosi (fig. 3 e 4)¹⁰.

Nello stesso modo, il pater di infiltrazione cartilagineo così come l'estensione sottoglottica possono essere meno regolari e più difficili da identificare con esami strumentali.

Tali dati giustificerebbero la laringectomia totale come prima scelta chirurgica di recupero anche se negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento delle procedure chirurgiche conservative anche nel trattamento delle recidive (tab. 2).



Fig. 2: Immagine PET sequenza di somministrazione con evidenza di aree di ipermetabolismo compatibili con recidiva post radioterapia di carcinoma glottico sovraglottico.

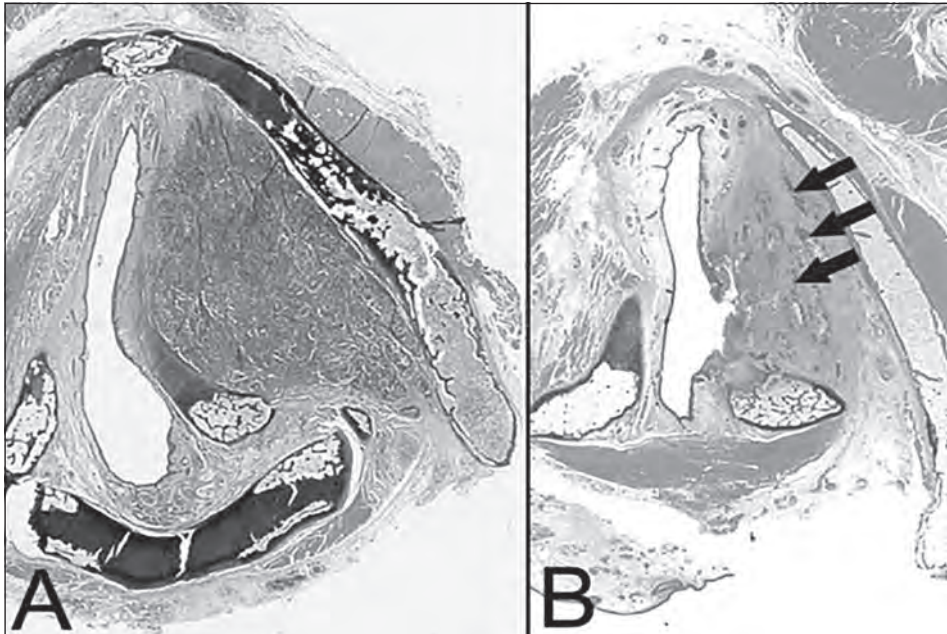


Fig. 3: Comparazione tra tumore primitivo (figura A) e recidivo (figura B) in un carcinoma della laringe T3. Si noti come il fronte di crescita sia ben delineato nella figura A e frastagliato con isole fibrose indicate dalle frecce nella figura B¹⁰.

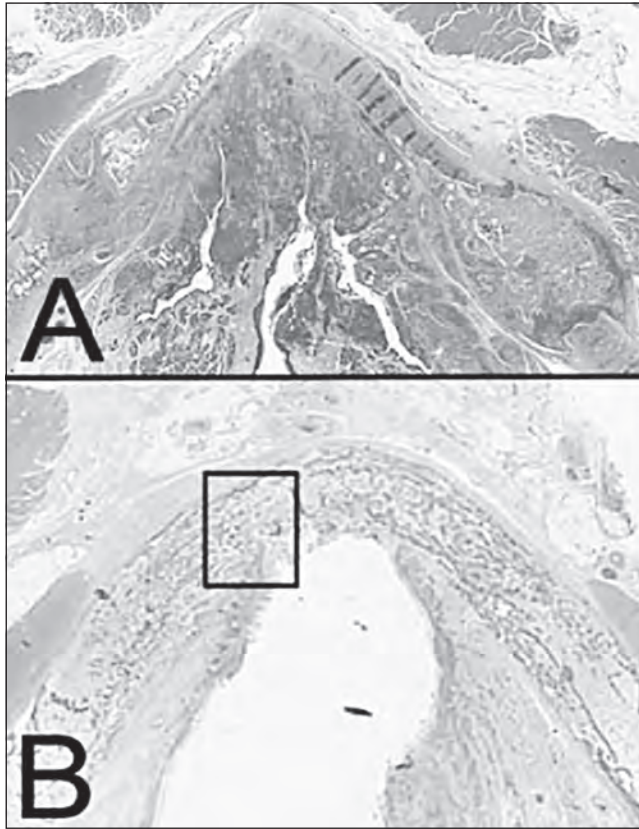


Fig. 4: Raffronto istologico della modalità di infiltrazione della cartilagine tiroidea in un tumore primitivo ed un tumore recidivo della laringe:

- A. il fronte di progressione nella cartilagine è ben demarcato nel tumore primitivo;
 B. recidiva di un carcinoma T2 della glottide con il tumore che infiltra in più aree la cartilagine ossificata¹⁰.

Autori	Laringectomia Totale	Laringectomia parziale/ sovracricoidea
Pearson JT, 1996	26	4
Schwaab G, 1994	35	10
McLaughlin MP, 1996	19	4
Ganly I, 2006	22	21
Piazza C, 2007	34	37

Tab. 2: Trattamento del carcinoma recidivo della laringe: comparazione del numero di procedure di laringectomia totale rispetto alla chirurgia conservativa. Si noti come negli anni il ricorso ad un trattamento conservativo di recupero sia aumentato.

INDICAZIONI

I criteri da soddisfare in caso di chirurgia di recupero nei carcinomi della laringe sono quelli di ottenere un buon controllo locale di malattia, un'adeguata sopravvivenza ed un'accettabile morbilità con una buona qualità di vita (preservazione d'organo). La laringectomia sovracricoidea di recupero si inserisce in tale contesto e consente di trattare casi non aggredibili con chirurgia trans orale laser. Le indicazioni sono del tutto sovrapponibili all'intervento di laringectomia sovracricoidea d'elezione.

Le indicazioni di carattere locale sono:

- a. interessamento di entrambe le corde vocali (con o senza interessamento della commissura anteriore),
- b. carcinoma limitato all'emilaringe con interessamento della commissura anteriore e del ventricolo,
- c. carcinomi della commissura anteriore,
- d. carcinomi glottici T3 con almeno una aritenoidoide mobile,
- e. carcinoma laringei T4a con interessamento limitato anteriore della cartilagine tiroidea.

Le controindicazioni di carattere generale sono:

- a. compromessa funzionalità bronco/polmonare: (MEF < 200 l/min, F.E.V.1/F.V.C. < 50%),
- b. malattie cardiocircolari,
- c. disordini metabolici,
- d. gradi maggiori di reflusso gastro esofageo,
- e. aspetti psicologici e socio culturali,
- f. compromesso riflesso della tosse,
- g. impossibilità a salire due rampe di scale,
- h. l'età come parametro unico non rappresenta una controindicazione.

Le controindicazioni di carattere locale (legate al tumore) sono:

- a. estensione sottoglottica superiore ai 10 mm anteriormente e 5 mm posteriormente,
- b. fissità di entrambe le aritenoidi,
- c. infiltrazione massiva dello spazio pre-epiglottico,
- d. infiltrazione della faringe/ipofaringe, vallecola, base lingua, regione post cricoidea ed interaritenoidoide,
- e. estesa infiltrazione della cartilagine cricoide.

Bisogna comunque considerare che l'intervento va condotto in base alla stadiazione clinica preterapeutica e specialmente in caso sia mal definibile lo stadio di malattia postradioterapico (edema, fibrosi, discheratosi) o condronecrosi è sconsigliabile una chirurgia conservativa in quanto il 62% delle recidive sono sottostadiate dall'esame clinico.

RISULTATI

La chirurgia parziale verticale aperta di recupero offre percentuali di successo che variano dal 71% al 100% e tale risultato è giustificato da un lato per le minori variabili chirurgiche a cui è soggetta rispetto a quella laser e per il fatto che si asportano completamente delle intere sub-unità anatomiche comprese aree non sempre dominabili per via trans orale (tab. 3).

La chirurgia sovra-cricoidea orizzontale (CHEP crico-iodo-epiglottopessia e CHP crico-iodo pessia) offre il vantaggio di asportare la malattia e l'intera cartilagine tiroidea preservando aree quali l'osso ioide e la cartilagine cricoidea che hanno ricevuto una minore dose di radiazioni con risultati funzionali soddisfacenti e per tali motivi è l'approccio chirurgico funzionale open più utilizzato nella nostra divisione^{11,12}.

Dalla revisione di letteratura si evidenzia che il controllo locale di malattia (LC) a 5 anni dopo chirurgia funzionale di recupero (CHEP e CHP) dopo fallimento radiochemioterapico sia dell'87%, mentre a sopravvivenza libera da malattia (DFS) del 89% e la sopravvivenza globale (OS) dell'74%¹³ (tab. 4).

<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Casi</i>	<i>Local Control%</i>
Biller	1970	18	78
Sorensen	1980	55	82
Rothfield	1990	14	79
Lavey	1991	25	96
Shaw	1991	54	83
Del Gaudio	1995	22	82
Kooper	1995	61	85
Rodriguez-Cuevas	1998	29	92
Wattes-Patel	2000	33	79
Mooney	2002	21	71
Toma	2002	19	84
Yotakis	2003	18	100
Sewnaik	2005	21	71
Jeong	2007	25	76
Bridger	1985	7	86
Croll	1985	26	88
Kooper	1995	61	83
Monney	2002	21	81

Tab. 3: Laringectomia verticale di recupero: risultati oncologici.

Anche i dati riportati nella metanalisi di Leone et al. nel 2016 mostrano una OS a 5 anni del 80,2% e una DFS dell'89,5%¹⁴.

Molto importante è inoltre la valutazione dei risultati funzionali e l'incidenza delle complicanze post operatorie. Nella laringectomia sovracricoida di recupero l'incidenza di fenomeni di bronco-aspirazione varia dal

Autore	Casi	LC%	Casi	D.F.S.%	Casi	O.S%
Adamopoulos, 2000	3	67	3	77	3	77
Farrag, 2007	10	100	10	100		
Ganly, 2006	21	95	21	93	21	89
Holsinger, 2006	32	88				
Johansen, 2002	25	92				
Lavey, 1991	25	96			25	80
Laccourreye, 1996	12	83	12	83		
Leon, 2007	9	100				
Maceri, 1985	11	56				
Marchese Ragona, 2005	7	86	7	86	7	86
Nakayama, 2013			30	96	30	81
Nibu, 1997	21	86	21	100	21	86
Nichols, 1991	43	72				
Pellini, 2008	78	95	78	96	78	82
Rodriguez, 1998	14	100				
Schwaab, 1994	10	100	10	100		
Spriano, 2002	15	100			15	80
Strauss, 1998	8	100	8	100	8	72
Toma, 2002	19	84	19	95	19	100
Watters, 2000	33	79	33	97	33	76
Yiotakis, 2003	27	67				
De Vincentiis, 2015*	23	80	23	81	23	76
Deganello, 2008			31	71	31	60
Luna-Ortiz, 2009			8	50	8	50
Sewaik, 2006			14	85	14	92
Clark, 2005			6	100	6	72
	casi	LC%	Casi	D.F.S.%	casi	O.S%
Dati Cumulativi	446	87	334	89	342	74

Tab. 4: Metanalisi dei risultati nella chirurgia funzionale di recupero dopo radioterapia. LC = local control, OS = Overall Survival, DFS = disease free survival.

* Fallimento dopo laser e/o radioterapia.

0 al 14,2%¹⁵⁻¹⁷. La normale ripresa della respirazione per via naturali è del 95,1% con un tempo di permanenza della cannula tracheale che può variare dai 7 ai 31 giorni (tab. 5). L'incidenza di stenosi della neoglottide post chirurgica varia dallo 0 al 9% con una media del 5,3%. Nella nostra esperienza non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nella respirazione, deglutizione e fonazione¹⁸.

LARINGECTOMIA TIEP E TIP DI RECUPERO

In casi estremamente selezionati con estensione sottoglottica del tumore è possibile eseguire una tracheo-ioido-pessia (TIP) o una tracheo-ioido-epiglottotomia (TIEP) anche nella chirurgia di recupero. La condizione necessaria per effettuare tale tipo di intervento è che possa essere pre-

Autore	N° Casi	Deglutizione	Decannulazione in percentuale	Complicanze
Laccourreye O Laryngoscope, 1996	12 SCPL	95%	90%	5/12 maggiori
Spriano G Head Neck, 2002	11 CHEP 4 CHP	100%	100%	28%
Makeieff M Laryngoscope, 2005	18 CHEP 5 CHP	83%	100% 28 giorni	2/23 morti per ab ingestis
Marchese-Ragona R Acta Oto-Laryn, 2005	7 CHP	100%	100%	4/7
Leon 2007 Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007	6 CHEP 3 CHP	100%	100% 17,1 giorni	1/9 maggiori 3/9 minori
Pellini R Head Neck, 2007	62 CHEP 16 CHP	97% (2 PEG)	97%	27% precoci 17,9% tardive
Piazza C Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2007	5 CHEP 10 CHP	100%	100% 41 giorni	20% maggiori 20% minori
Deganello Head & Neck, 2008	8 CHEP 23 CHP	96,8% (1 PEG)	93,6% 27 giorni	9,6% maggiori 6,4% minori
Luna-Ortiz World J Surg Oncol, 2009	8 CHEP	7/8 deglutizione soddisfacente (1 PEG)	NR	1/8 maggiori 7/8 minori
Nakayama M Auris Nasus Larynx, 2013	30 CHEP	93% (2 PEG)	97%	47% minori
De Vincentiis M Head & Neck, 2015	23 CHP	89% (3 PEG)	96% 35 giorni	17% minori

Tab. 5: Metanalisi dei risultati funzionali dopo chirurgia sovracricoidea di recupero.

servata almeno una aritenoide funzionante. Con tale tipo di approccio su un totale di 48 pazienti (27 pazienti con recidiva dopo chirurgia laser CO₂), 12 pazienti con recidiva dopo (chemio)-radioterapia, 4 dopo chirurgia conservativa aperta e 5 dopo cordectomia) un DSS (disease specific survival) del 91,7%, DFS di 75% con un LC di malattia del 77,1% a 5 anni rispetto ai pazienti non trattati precedentemente che mostravano un DSS del 92,6% con un DFS del 76,6 ed un LC del 79,8%^{19,20}.

LARINGECTOMIA TOTALE DI RECUPERO

La laringectomia totale di recupero è indicata in tutte quelle situazioni in cui non è possibile attuare un intervento conservativo:

- carcinomi classificabili come T4a,
- Interessamento della commissura posteriore,
- estensione sottoglottica,
- presenza associata di radio necrosi.

La laringectomia totale di recupero può inoltre essere allargata alla cute alla faringe, all'esofago cervicale alla tiroide alla trachea etc, consente una separazione completa fra vie respiratorie e digestive è però gravata da una alta incidenza di complicanze.

Da una metanalisi condotta su 25 studi da Paydarfar e Birkmeyer²¹ emerge che l'incidenza di complicanze, specialmente la fistola faringo cutanea, sia di 2,25 volte superiore nei paziente radio trattati.

L'incidenza di fistola sembra essere correlata anche al tipo di radioterapia utilizzata, rapporto dose/volume intensificato con IMRT, come riportato nei trials DAHANACA 6 e 7, allo stadio del tumore all'origine ed alle localizzazioni non glottiche²².

Anche il microcircolo della laringe e delle aree circostanti subisce importanti alterazioni post radioterapiche²³ che associate alle alterazioni delle mucose e della cartilagine conducono a ritardi nella cicatrizzazione ed a complicanze settiche.

In tali casi alcuni Autori suggeriscono di posizionare sulla sutura esofagea un lembo vascolarizzato prelevato al di fuori del campo di irradiazione. Fra le opzioni possibili vi è l'uso del lembo mio-fasciale di gran pettorale (più utilizzato) o lembi micro vascolarizzati^{24,25}. Il lembo può essere utilizzato per chiudere la faringe-ipofaringe a completare il difetto faringeo dopo laringectomia totale. Con tale tecnica Withroe²⁶ riporta una incidenza di fistole pari al 18% rispetto al 50% dei casi sottoposti a chiusura diretta. Powell²⁷ riporta l'assenza di fistole nei casi trattati con lembo rispetto al 26% di chiusure dirette.

La seconda tecnica utilizzata è quella che prevede l'utilizzo del lembo a copertura della sutura ipofaringea ancorando il muscolo alla base della lingua, ai costrittori della faringe ed alla parete posteriore della trachea. Con

tale tecnica Righini²⁸ riporta una incidenza di fistole pari al 7,6% rispetto al 33,3% di chiusure senza apposizione di lembi. Dalla revisione di letteratura riportata in tabella 6 si vede come seppur non azzerata l'incidenza di fistole è ridotta con l'uso di un lembo di copertura e comunque anche in caso intervenga questa complicanza il decorso con guarigione spontanea è molto più frequente; inoltre tale tecnica, presenta alcuni vantaggi quali quello di non dover necessariamente trasporre anche la cute utilizzando la sola componente mio fasciale che è molto più sottile (fig. 5, 6).

Autori	Tipo di lembo	Tecnica	CD			Lembo		
			casi	FFC	%FFC	casi	FFC	%FFC
			CD	CD	CD	Lembo	Lembo	Lembo
Fung et al. ²¹	Libero	Apposizione	27	8	29,6	14	4	28,6
Gil et al. ¹⁰	LMFGP	Apposizione	69	16	23,1	11	3	27,2
Oosthuizen et al. ²⁷	LMFGP	Apposizione	2	1	50,0	8	2	25,0
Patel et al. ¹⁸	Libero & LMFGP	Apposizione e Interposizione	99	34	34,3	260	60	23,1
Powell et al. ¹⁹	Libero & LMFGP	Apposizione e Interposizione	38	10	26,3	7	0	0,0
Righini et al. ²⁰	LMFGP	Apposizione	12	4	33,3	13	1	7,7
Sousa et al. ²²	LMCGP	Non specificato	12	7	58,3	19	3	15,8
Patel and Keni ¹⁷	LMFGP	Apposizione	7	4	57,1	10	0	0,0
Withrow et al. ¹⁶	Libero	Interposizione	20	10	50,0	17	3	17,6
Totale			259	80	31,2	332	73	22,2

Tab. 6: Utilizzo di lembi nella laringectomia totale di recupero – comparazione tra chiusura diretta ed utilizzo di lembi (revisione di letteratura). LMFGP: lembo miofasciale di muscolo grande pettorale; LMCGP: lembo miocutaneo di muscolo grande pettorale; CD: chiusura diretta; FFC: fistola faringo cutanea.

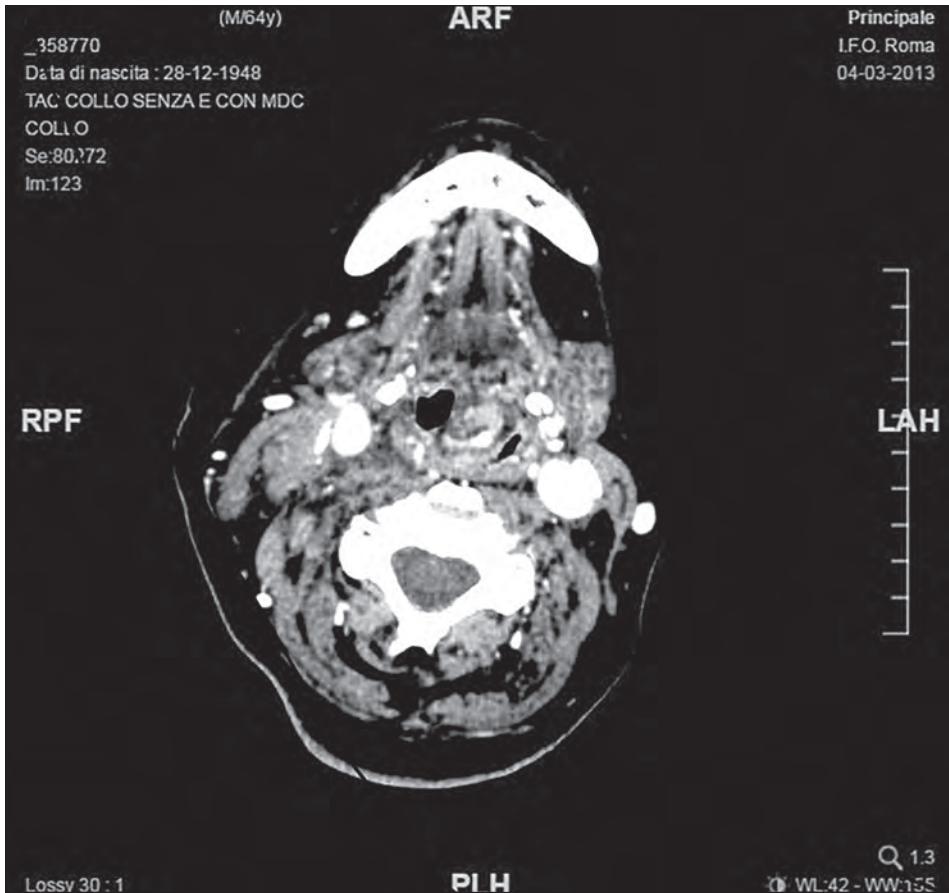


Fig. 5: TAC con mdc proiezione assiale. Si evidenzia recidiva di carcinoma squamoso a carico della regione periaritenoidea sinistra in esiti di laringectomia sovracricoidea (CHP).

CONCLUSIONI

La recidiva di carcinoma della laringe dopo trattamento conservativo radio o radiochemioterapico o chirurgia open conservativa sovracricoidea o verticale presenta notevoli difficoltà:

- a. è difficile definire con lo stadio clinico (alterazioni indotte dalla progressiva chirurgia e/o artefatti da radioterapia);
- b. la neoplasia recidiva ha caratteristiche di aggressività locale e modalità di diffusione meno prevedibili anche a distanza;
- c. l'incidenza di complicanze precoci e tardive quali fistola, disfagia fenomeni di inalazione (nella chirurgia conservativa di recupero) è aumentata;
- d. il controllo locale di malattia può non corrispondere alla ripresa funzionale deglutitoria, fonatoria o respiratoria.

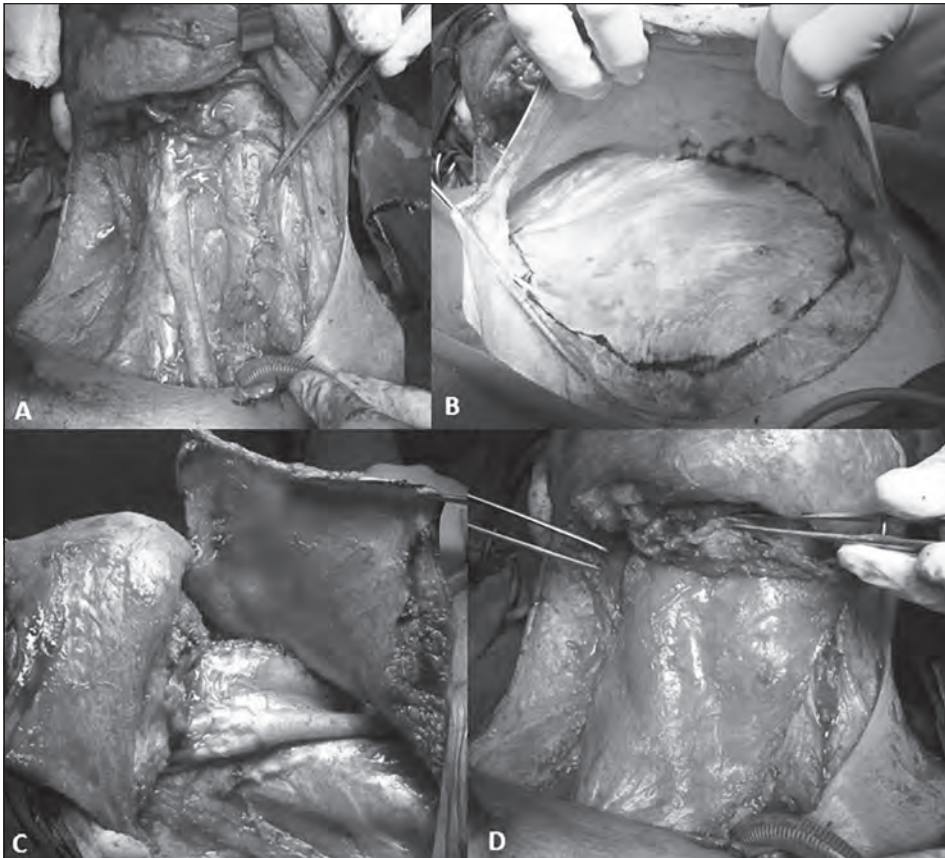


Fig. 6: Chirurgia di recupero dopo laringectomia ricostruttiva (CHP – Labayle) e radioterapia.
 A. chiusura diretta dell'ipofaringe dopo laringectomia totale di recupero;
 B. allestimento lembo miofasciale di muscolo grande pettorale;
 C. trasferimento del lembo a rinforzo della sutura ipofaringea – tecnica per apposizione;
 D. sutura del lembo.

Malgrado queste considerazioni in casi selezionati è possibile utilizzare una chirurgia conservativa di recupero che, oltre alle indicazioni e controindicazioni previste per l'intervento standard, deve comunque sempre tener conto del performance status del paziente e delle attuali condizioni fonatorie e deglutitorie.

- Dopo chirurgia open conservativa quali laringectomia verticale, laringectomie orizzontali sovra cricoidee (CHP, CHEP) e tracheo ioido/epiglottto pessia o tracheo ioido pessia (TIEP, TIP) sembra ragionevole, data l'alterazione anatomica delle barriere anatomiche di diffusione locale del tumore, effettuare una chirurgia ampiamente demoliva quale la laringectomia totale allargata.

- In caso di laringectomia totale dopo radio chemioterapia è necessario prevedere l'utilizzo di un lembo vascolarizzato onde prevenire complicanze quali la fistola.
- Nella pianificazione del trattamento chirurgico di recupero bisogna sempre considerare l'estensione iniziale della malattia.



Bibliografia

1. Jørgensen K, Godballe C, Hansen O, et al. Cancer of the larynx – treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. *Acta Oncol.* 2002;41:69-76.
 2. Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T, et al. Partial laryngectomy after irradiation failure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:200-9.
 3. Goodwin WJ Jr Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000 Mar;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
 4. Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK. Imaging in laryngeal cancers. *Indian J Radiol Imaging.* 2012 Jul;22(3):209-26.
 5. Becker M, Burkhardt K, Allal AS, Dulguerov P, Ratib O, Becker CD. Pretherapeutic and posttherapeutic laryngeal imaging *Radiologe.* 2009 Jan;49(1):43-58.
 6. Nemeč SF. Pathological changes of the hypopharynx in the focus of imaging. *Radiologe.* 2009 Jan;49(1):36-42.
 7. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx *Eur J Radiol.* 2008 Jun;66(3):460-79.
 8. de Bree R, van der Putten L, van Tinteren H, Wedman J, Oyen WJ, Janssen LM, van den Brekel MW, Comans EF, Pruim J, Takes RP, Hobbelenk MG, Valdés Olmos R, van der Laan BF, Boers M, Hoekstra OS, Leemans CR. Effectiveness of an (18) F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: The Relaps multicenter randomized trial. *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):251-6.
 9. H Mehanna, A Kong, SK Ahmed. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology.* 2016;130(Suppl. S2):S181-S190.
 10. Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck.* 2007 Jan;29(1):26-32
 11. Pellini R, Pichi B, Ruscito P, Ceroni AR, Caliceti U, Rizzotto G, Pazzi A, Laudadio P, Piazza C, Peretti G, Giannarelli D, Spriano G. Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: a multi-institutional series. *Head Neck.* 2008 Mar;30(3):372-9.
 12. Spriano G, Pellini R, Romano G, Muscatello L, Roselli R. Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure. *Head Neck.* 2002 Aug;24(8):759-65.
 13. Palieri V, Thomas L, Basavaiah N, Drinnan M, Mehanna H, Jones T. Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English language literature. *Cancer.* 2011 Jun 15;117(12):2668-76.
 14. Leone CA, Capasso P, Topazio D, Russo G. Supracricoid laryngectomy for recurrent laryngeal cancer after chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016 Dec;36(6):439-449.
 15. Toma M, Nibu K, Nakao K, et al. Partial laryngectomy to treat early glottic cancer after failure of radiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:909-912.
 16. Laccourreye O, Weinstein G, Naudo P, Cauchois R, Laccourreye, H, Brasnu D. Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. *Laryngoscope.* 1996;106:495-498,23,24.
-

17. Marchese-Ragona R, Marioni G, Chiarello G, Staffieri A, Pastore A. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy for recurrence of early-stage glottic carcinoma after irradiation. Long-term oncological and functional results. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:91-95.
 18. Pellini R, Mancio V, Spriano G. Functional outcome of supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy: radiation failure vs previously untreated cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Nov;132(11):1221-5.
 19. Succo G, Bussi M, Presutti L, Cirillo S, Crosetti E, Bertolin A, Giordano L, Molteni G, Petracchini M, Sprio AE, Berta GN, Fornari A, Rizzotto G. Supratracheal laryngectomy: current indications and contraindications *ACTA otorhinolaryngologica ita lica.* 2015;35:146-156.
 20. Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, Pazziaia T. Subtotal laryngectomy with tracheo-thyroidopexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope.* 2006 Oct;116(10):1907.
 21. Paydarfar JA, Birkmeyer NJ. Complications in head and neck surgery. A meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jan; 132.
 22. Grau C, Johansen LV, Hansen HS, et al. Salvage laryngectomy and pharyngocutaneous fistulae after primary radiotherapy for head and neck cancer: a national survey from DAHANCA. *Head Neck.* 2003;25:711-716.
 23. Russell NS, Hoving S, Heeneman S, et al. Novel insights into pathological changes in muscular arteries of radiotherapy patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:477-483.
 24. Sharma S, Chaukar DA, Laskar SG, Kapre N, Deshmukh A, Pai P, Chaturvedi P, D'Cruz A. Role of the pectoralis major myofascial flap in preventing pharyngocutaneous fistula following salvage laryngectomy. *J Laryngol Otol.* 2016 Sep;130(9):860-4.
 25. Paleri V, Drinnan M, van den Brekel MW, Hinni ML, Bradley PJ, Wolf GT, de Bree R, Fagan JJ, Hamoir M, Stojan P, Rodrigo JP, Olsen KD, Pellitteri PK, Shaha AR, Genden EM, Silver CE, Suárez C, Takes RP, Rinaldo A, Ferlito A. Vascularized tissue to reduce fistula following salvage total laryngectomy: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014 Aug;124(8):1848-53.
 26. Withrow KP, Rosenthal EL, Gourin CG, et al. Free tissue transfer to manage salvage laryngectomy defects after organ preservation failure. *Laryngoscope* 2007;117:781-784.
 27. Powell J, Ullal U, Ahmed O, Ragbir M, Paleri V. Tissue transfer during salvage laryngectomy following chemoradiation to prevent pharyngocutaneous fistula. *J Laryngol Otol.* 2014.
 28. Righini C, Lequeux T, Cuisnier O, Morel N, Reyt E. The pectoralis myofascial flap in pharyngolaryngeal surgery after radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:357-361.
-

IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO DEGLI INSUCCESSI FUNZIONALI CON CHIRURGIA ENDOSCOPICA FLESSIBILE

M. STACCHINI, A. RICCI MACCARINI,
F. PIERI, M. FERRINI, C. FABBRI, M. MAGNANI

Negli ultimi decenni la chirurgia in ambito oncologico laringeo, è andata incontro a profonda modificazione grazie, in parte all'introduzione e sviluppo di interventi con strumentazione laser e robotica, in parte a seguito di modifiche delle precedenti tecniche di laringectomia subtotale per via esterna, con l'introduzione delle laringectomie sopratracheali³⁵. Aggiungiamo, inoltre, che l'ampliamento delle indicazioni alla chirurgia laser per via endoscopica, ha progressivamente soppiantato le tecniche di chirurgia verticale laringea. Allo stesso modo, la chirurgia laringea sopratracheale ha permesso di estendere le indicazioni alla laringectomia subtotale, anche a stadi di malattia d'organo avanzati. Ricordiamo poi che è stata descritta, e trova consenso in letteratura, la possibilità di recupero chirurgico con laringectomia subtotale anche in caso di fallimento di trattamento chemioradio²⁶. Chiaramente aumentando le possibilità chirurgiche di trattamento della patologia oncologica laringea con tecniche sub-totali, si è presentata di conseguenza anche la necessità di sviluppare tecniche chirurgiche in grado di rimediare i casi di insuccesso funzionale, in particolare riguardo le problematiche deglutitorie^{6,12,16,17,48}. Abbiamo già ricordato come sia ormai considerata superata la tecnica di chirurgia laringea verticale, pertanto le condizioni post-operatorie in cui ad oggi si possono verificare difficoltà di deglutizione post-operatoria sono: gli esiti di chirurgia laser o robotica laringea (in particolare le cordectomie allargate e le laringectomie sopraglottiche), e gli esiti di chirurgia parziale orizzontale laringea (Open Partial Horizontal Laryngectomy tipo I, II, III)⁵¹.

Le cause di insuccesso funzionale in questi interventi sono riconducibili principalmente a 3 elementi:

1. la compromissione della sensibilità del neofaringe e della laringe residua, con conseguente alterazione dell'arco riflesso che innesca l'atto deglutitorio;
 2. la ridotta motilità degli elementi laringei residui, con particolare riguardo alla unità cricoaritenoidica nelle OPHL tipo II e III;
-

3. La presenza di difetti anatomici strutturali che causano lo “scivolamento” e l’aspirazione del bolo (ad es. in esiti di laringectomia sopraglottica nella chirurgia laser endoscopica, o per il non corretto affrontamento della plessia in esiti di OPHL).

I primi due punti, descrivono condizioni che si verificano più frequentemente in esiti di laringectomia parziale o subtotale per via esterna. Per quel che riguarda l’ultimo elemento menzionato, si tratta di una condizione che può presentarsi anche in esiti di laringectomia sopraglottica laser o robotica per via endoscopica. Infatti, l’asportazione di ampi volumi di tessuto della regione epiglottica e pre-epiglottica può modificare profondamente l’anatomia di questo distretto, cruciale per la protezione delle vie aeree. In questi casi alla rimozione del tessuto, non fa seguito la plessia (come avviene nelle OPHL) e quindi nel post-operatorio si può creare un importante *gap* tissutale verticale tra base lingua e piano glottico, generando una conformazione anatomica che favorisce lo scivolamento del bolo nelle vie respiratorie, in fase intradeglutitoria.

Un altro elemento che può complicare il recupero funzionale della deglutizione nel post-operatorio di pazienti con stadi di malattia avanzata, è rappresentato dalla eventuale necessità di eseguire la radioterapia post-operatoria, principalmente per problematiche riguardanti la stadiazione definitiva dello stato linfonodale. La radioterapia per quanto sia ormai estremamente selettiva nei suoi campi d’irradiazione, genera comunque xerostomia, riduzione della sensibilità, della motilità e dell’elasticità tissutale di grado variabile, tutti elementi che possono influenzare negativamente il controllo deglutitorio. Non di rado quindi, pazienti che avevano raggiunto un buon compenso funzionale post-operatorio precoce, possono peggiorare e lamentare problemi di disfagia a seguito del trattamento adiuvante.

Chiaramente la chirurgia funzionale della disfagia, trova indicazione solo quando la riabilitazione logopedica non riesce ad ottenere risultati soddisfacenti, soprattutto nell’evitare l’aspirazione del bolo. La riabilitazione chirurgica dell’insufficienza glottica o neoglottica prevede un approccio che può essere di tipo endoscopico o per via esterna²⁻⁵. Il trattamento per via endoscopico può essere eseguito in anestesia generale in microlaringoscopia, oppure con tecnica fibroendoscopica operativa in anestesia locale⁴²⁻⁴³. In questo capitolo verranno trattate le indicazioni e le diverse tecniche di chirurgia per via endoscopica flessibile.

LA LARINGOPLASTICA INIETTIVA

La laringoplastica iniettiva è una tecnica relativamente semplice che richiede tuttavia una rigorosa pianificazione per quel che riguarda la sede anatomica da trattare e la scelta del materiale di riempimento, sulla base delle finalità che si vogliono raggiungere.

Dall'applicazione iniziale nelle paralisi cordali monolaterali^{15,18,19,28,36,37,40,41}, le indicazioni si sono ampliate e sono comparse in letteratura proposte di utilizzo negli esiti di cordectomia per ripristinare un volume adeguato della neo-corda^{32,33,49,50,52} e nelle laringectomie subtotali per incrementare la competenza neo-glottica e migliorare la funzione deglutitoria nei pazienti che, anche dopo un adeguato iter riabilitativo logopedico, presentino gravi difficoltà e rischi di aspirazione^{34,39}.

Con un approccio endoscopico è possibile, inoltre, modificare il tono del muscolo crico-faringeo mediante iniezione di tossina botulinica, nei casi in cui si presenti uno spasmo muscolare post-operatorio.

Le tecniche endoscopiche, che si eseguono in anestesia locale, prevedono procedure fibroendoscopiche operative o assistenza videoendoscopica di procedimenti per via trans-cutanea o trans-orale⁴⁵. La tecnica adottata presso la nostra Unità Operativa è quella endoscopica operativa che, a nostro avviso, consente un più accurato controllo della sede e delle modalità d'iniezione. Il principale vantaggio di questa metodica è rappresentato dalla possibilità di monitoraggio intra-operatorio dei risultati ottenuti dalla procedura e dalla opportunità di modificare sede e quantità del materiale iniettato sulla base dei riscontri intra-operatori. Operando in anestesia locale, è agevole verificare costantemente l'esito delle iniezioni, richiedendo al paziente di compiere atti deglutitori e fonatori, evidenziando la presenza di ulteriori aree di deficit anatomico, colmabili con il materiale di riempimento.

PROBLEMATICHE DEGLUTITORIE IN ESITI DI LARINGECTOMIA PARZIALE

I problemi funzionali in esiti di Open Partial Horizontal Laryngectomy (OPHL) normalmente regrediscono con il tempo, ma in alcuni pazienti possono perdurare nonostante lunghi periodi di terapia logopedica. La disfagia risulta essere sicuramente la complicità di maggior rilievo: le conseguenze sono talvolta drammatiche (malnutrizione con conseguente cachessia, broncopolmoniti *ab ingestis* ricorrenti) e tali da indurre a provvedimenti drastici: posizionamento di PEG, indicazione alla laringectomia totale funzionale. In altri casi residuano disturbi deglutitori di minore entità, ma persistenti (necessità di assumere posture facilitanti per deglutire, accessi improvvisi di tosse, esigenza di raschiare ripetutamente per liberare gli anfratti cicatriziali dal ristagno di cibo) che condizionano la qualità della vita inducendo il paziente ad evitare tutte le occasioni conviviali.

Le cause delle difficoltà nella ripresa deglutitoria nelle OPHL sono riconducibili a vari fattori, si è già accennato in precedenza che alcuni di questi siano legati a problemi circa la tecnica chirurgica: entità dell'exeresi, pesse che non presentano un corretto affrontamento degli elementi residui o diastasi delle stesse, lesioni di strutture nervose responsabili di defi-

cit di sensibilità o di motilità dell'aritenoido. Altri elementi sono invece da ricercarsi in cause più generali, non connesse al mero atto chirurgico: sovrapposizione o aggravamento di patologie sistemiche, scarsa collaborazione e motivazione del paziente, esiti cicatriziali non favorevoli. Questi ultimi possono determinare un funzionamento inadeguato dell'unità cricoaritenoidica o la formazione di "docce" che facilitano false strade durante la fase faringea della deglutizione con passaggio di una parte del bolo nelle vie respiratorie. Si possono infatti formare in prossimità della neoglottide delle zone di ristagno del cibo, dove esso si accumula durante gli atti deglutitori, per poi passare nelle vie aeree in occasione della ripresa respiratoria che fa seguito all'apnea intradeglutitoria.

Lo studio fibroendoscopico della deglutizione (FEES) è alla base della programmazione dell'intervento chirurgico riabilitativo^{7,21,23,38,44,46}. Questa indagine viene eseguita utilizzando cibi di varie consistenze e consente l'analisi della fase faringea della deglutizione identificando il percorso del bolo a livello delle vie faringolarinee ricostruite dando una precisa indicazione dell'entità della penetrazione/aspirazione e delle sedi in cui il cibo tende a insinuarsi nelle vie aeree. Nei pazienti con stoma ancora pervio si può completare l'esame eseguendo la fibroendoscopia laringea transtra-cheostomica⁴⁰ che permette la valutazione della chiusura glottica o neoglottica durante la fonazione "dal basso" e dell'entità dell'eventuale aspirazione di bolo intradeglutitoria, superando in questo modo il problema del "white-out" deglutitorio, che rappresenta il maggior limite della FEES eseguita per via transnasale¹⁴. Lo studio endoscopico in questo caso viene eseguito con l'idea propositiva di pianificare il successivo trattamento riabilitativo. Evidenziare le aeree critiche in cui il bolo si insinua nelle vie respiratorie nelle varie fasi della deglutizione è infatti il primo step per una corretta programmazione chirurgica. A volte l'aspetto endoscopico può far sospettare la diastasi della plessia e/o lo scivolamento posteriore della cricoide rispetto all'osso ioide. In questi casi è utile approfondire la diagnosi avvalendosi della TC, possibilmente con ricostruzione tridimensionale. Anche nel caso di non corretto affrontamento degli elementi della plessia, prima di programmare un intervento invasivo, quale la revisione per via esterna, è ancora possibile eseguire un tentativo di correzione del difetto anatomico, mediante iniezione di materiale inerte nella regione sovra-neoglottica⁵.

TECNICA DELLA LARINGOPLASTICA INIETTIVA PER VIA TRANS-NASALE IN FIBROENDOSCOPIA

Entrando più nel dettaglio della tecnica fibroendoscopica, ricordiamo che in chirurgia flessibile, vengono utilizzati unicamente materiali riassorbibili o parzialmente riassorbibili quali: l'acido ialuronico, il grasso autologo e l'idrossilapatite di calcio (Radiesse Voice®).

La laringoplastica iniettiva con materiale non riassorbibile, come il Polidimetilsilossano (PDMS, Vox Implants®), deve essere infatti impiegata solo in micro laringoscopia in anestesia generale, per garantire la massima precisione del sito di iniezione e l'eventuale recupero, mediante aspirazione, del materiale eventualmente fuoriuscito erroneamente nella regione ipoglottica⁴. La tecnica fibroendoscopica prevede l'utilizzo di specifici aghi flessibili endoscopici che vengono raccordati ad una pistola ad alta pressione per l'iniezione di materiali ad alta densità. Il calibro di tali aghi può essere di 19 Gauge (per grasso autologo), di 23 Gauge (per grasso autologo o acido ialuronico), 25 Gauge per acido ialuronico non denso e per altre sostanze, come ad esempio la tossina botulinica.

Le indicazioni all'utilizzo dei differenti materiali varia a seconda della finalità dell'iniezione: l'acido ialuronico è una sostanza fluida, non richiede una elevata pressione per l'introduzione ed ha l'effetto di ridurre le aderenze cicatriziali tissutali, favorendo lo scorrimento dei piani, laddove si siano create aree di irrigidimento tissutale post-operatorio^{20,30}. Per l'iniezione del materiale può essere utilizzato un ago flessibile di diametro estremamente ridotto (25 Gauge), molto utile per il trattamento di aree cicatriziali con scarso tessuto elastico sottomucoso. Rispetto agli altri materiali l'acido ialuronico ha tuttavia un effetto di riempimento inferiore e tende ad un più rapido riassorbimento.

Il grasso autologo centrifugato è un materiale di facile reperibilità estremamente duttile e può essere iniettato anche in notevoli quantità, soprattutto nei riempimenti del base lingua. Per la sua relativa viscosità è necessario utilizzare per l'iniezione una pistola ad alta pressione ed un ago, di diametro maggiore rispetto all'acido ialuronico, in genere da 23 o 19 Gauge. L'idrossilapatite di calcio (Radiesse Voice®) è un materiale denso con buone caratteristiche di riempimento e con la caratteristica di un lento riassorbimento nei mesi successivi al trattamento¹. Per le sue caratteristiche di viscosità, necessita di una particolare preparazione per poter essere iniettato per via fibroscopica: l'ago da iniezione (da 19 Gauge) deve essere pre-riempito con acido ialuronico fluido per evitare il bloccarsi del materiale durante l'iniezione. Questo espediente, maturato con l'esperienza, consente di facilitare la progressione del Radiesse, spinto dalla pistola ad alta pressione, attraverso i sottili aghi flessibili.

Per ciò che riguarda le sedi di iniezione, come già espresso in precedenza, queste vengono pianificate con un attento studio FEES pre-operatorio e chiaramente variano a seconda degli elementi laringei residui ed alle aree in cui si presenta un maggior *gap* in fase deglutitoria. Generalmente si riconoscono comunque delle aree preferenziali in cui iniettare il materiale ed in particolare:

- la/e aritenoide/i residua/e;
 - il cappuccio mucoso residuo all'asportazione di una aritenoide;
 - il bordo superiore dell'anello cricoideo nella regione anteriore e/o laterale;
 - la base della lingua.
-

Nell'aritenoido e nel cappuccio mucoso residuo all'asportazione dell'aritenoido il materiale più indicato è l'acido ialuronico cross-linkato, che viene iniettato sotto la mucosa della regione anteriore per migliorare la chiusura neoglottica e l'onda mucosa durante la vibrazione fonatoria.

L'iniezione di grasso autologo trova un'indicazione elettiva nel riempimento della base della lingua, dove, il buon apporto vascolare, garantisce l'attecchimento dell'impianto del materiale autologo. Inoltre a livello della base lingua si possono realizzare degli ampi *gap* tissutali con eccessiva distanza tra lingua e la parte mobile del neolaringe posteriore (aritenoido/i residua) ed è pertanto richiesta una grande quantità di materiale. In questo caso il grasso autologo è un'ottima ed economica fonte di riempimento. Per ciò che riguarda la tecnica dell'iniezione di grasso, specifichiamo che nella nostra esperienza i risultati migliori in termini di efficacia e durata dell'impianto di grasso si sono ottenuti mediante il prelievo ed il trattamento del grasso addominale con la tecnica di Coleman⁸ e la successiva iniezione con tecnica endoscopica flessibile^{11,36,37,42,43}.

L'iniezione nella base della lingua è indicata non solo negli esiti di OPHL in cui si è sacrificata l'epiglottide, ma può risultare funzionalmente utile anche nei casi di chirurgia orizzontale in cui sia stata risparmiata l'epiglottide sovraioidea. Lo scopo della iniezione in questa sede è di retro porre l'epiglottide residua e ridurre così il *gap* antero-posteriore determinato da un incompleto contatto della/e aritenoido/i con la faccia laringea dell'epiglottide.

Un altro importante sito di iniezione è la porzione laterale della neoglottide, in questo caso l'iniezione ha lo scopo di colmare il difetto laterale che talvolta è presente o dal lato dell'aritenoido rimossa o dal lato dell'aritenoido residua, quando quest'ultima si inclina senza compiere alcun movimento di scivolamento anteriore (fig. 2).

Una ultima osservazione riguardo ai materiali riassorbibili e parzialmente riassorbibili utilizzati con la tecnica fibra endoscopica: a dispetto della durata temporanea del materiale iniettato, l'efficacia del trattamento è frequentemente duratura. Questo poiché nel caso dell'acido ialuronico, il materiale fluido si riassorbe, ma l'effetto di scollamento meccanico della mucosa, che si mantiene in continuo movimento durante fonazione e deglutizione, permane nel tempo.

Per quel che riguarda l'idrossiapatite di calcio, quest'ultimo è un materiale che va incontro ad un lento riassorbimento, il suo effetto massa si riduce progressivamente nel tempo, consentendo così al paziente di adattarsi alle nuove condizioni anatomiche mantenendo il compenso funzionale.

Anche il grasso autologo centrifugato, nei primi mesi presenta un parziale riassorbimento, ma una quota di materiale, soprattutto se impiantato in una sede anatomica riccamente vascolarizzata, rimane vitale e diventa un vero e proprio impianto stabile nel tempo^{9,27}.

A tutto ciò si aggiunge che la chirurgia fibroendoscopica in anestesia locale è facilmente ripetibile qualora il riassorbimento del materiale sia stato eccessivo e si renda necessario ripetere la procedura.

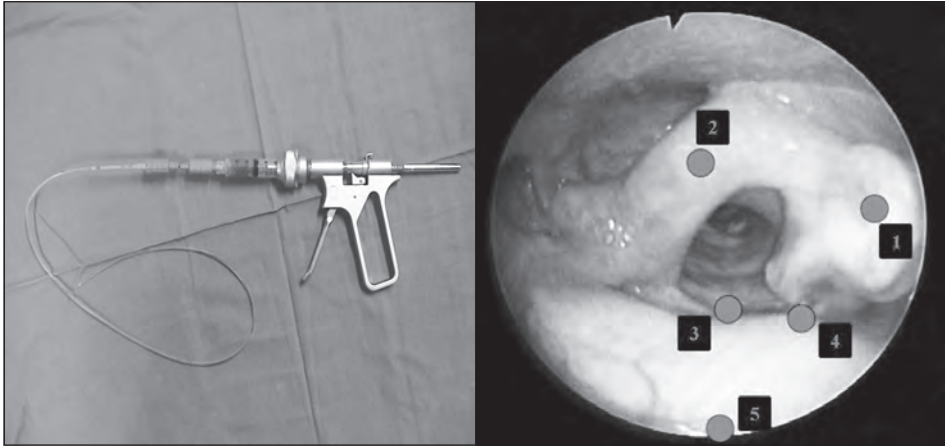


Fig. 1: Ago endoscopico flessibile di 23 Gauge collegato ad una pistola ad alta pressione (Uroplasty modificata).

Fig. 2: Punti di iniezione nella neoglottide e materiali indicati:

1. aritenoide (acido ialuronico);
2. cappuccio mucoso residuo all'asportazione dell'aritenoide (acido ialuronico, Radiesse, PDMS);
3. parte anteriore dell'anello cricoideo (PDMS, Radiesse),
4. parte laterale dell'anello cricoideo (PDMS, Radiesse);
5. base della lingua (grasso autologo, PDMS, Radiesse).

SPASMO DEL MUSCOLO CRICO-FARINGEO

Il muscolo crico-faringeo è una struttura sfinterica che separa l'ipofaringe dall'esofago cervicale ed ha la funzione di evitare l'ingresso di aria nell'esofago quando si crea una pressione intratoracica negativa durante la respirazione, concorrendo a prevenire il reflusso del contenuto esofageo e gastrico in faringe. Tale muscolo rappresenta la componente principale dello sfintere esofageo superiore e la miotomia crico-faringea è uno dei trattamenti universalmente codificati e riconosciuti per il trattamento della disfagia nei casi in cui si possa identificare un ipertono di questo muscolo. Il trattamento dello spasmo muscolare di tale struttura, riconosce diversi approcci: la miotomia per via esterna o per via endoscopica rigida²², ed il trattamento mini-invasivo mediante iniezione di tossina botulinica.

L'uso del Botox per il trattamento delle dismotilità del muscolo cricofaringeo è stato riportato per la prima volta da Schneider e coll. nel 1994⁴⁷. Il razionale dell'iniezione della tossina a livello del muscolo crico-faringeo è quello di creare una diminuzione del tono muscolare e permettere un più agevole rilassamento dello sfintere esofageo superiore. Nel caso del trattamento per via esterna (percutanea) è indispensabile il monitoraggio elettromiografico (EMG) per la corretta localizzazione del muscolo^{25,29}. Il trattamento endoscopico può essere eseguito in microlaringosospensione in anestesia generale o con tecnica flessibile in anestesia locale. Il

vantaggio della tecnica FEPS è rappresentato dalla possibilità di eseguire il trattamento in ambulatorio in anestesia locale e soprattutto di localizzare in visione diretta il muscolo crico-faringeo, senza dover ricorrere alla EMG. Inoltre la fibroendoscopia consente il controllo visivo del posizionamento dell'ago all'interno del muscolo durante le diverse fasi dell'iniezione. Solitamente il trattamento prevede la somministrazione di 20-25 U.I. (Unità Internazionali) di tossina botulinica ed è necessario attendere almeno 48-72 ore dalla iniezione prima di ottenere un risultato funzionale apprezzabile. La durata dell'efficacia del trattamento è variabile, generalmente si cominciano a riconoscere i segni della ripresa dell'ipertono a distanza di alcuni mesi dall'iniezione.

DISOSTRUZIONE LARINGEA CON AUSILIO DI LASER A FIBRA

A volte in esiti di chirurgia parziale laringea si possono creare situazioni anatomiche che generano stenosi del lume neolaringeo con conseguente dispnea di vario grado. Sono state ampiamente descritte tecniche di disostruzione del neolaringe mediante chirurgia laser endoscopica in micro-laringosospensione²⁴. In alcuni casi in cui si realizzano quadri di stenosi lieve o moderata del neolaringe, è possibile eseguire dei trattamenti mini-invasivi con tecnica FEPS in anestesia locale. In particolare l'utilizzo del laser KTP a fibra permette di ischemizzare le lesioni granulomatosi che si aggettano nel lume neolaringeo. Il KTP infatti è un laser "angiolitico", ed è pertanto particolarmente utile nel trattamento di neoformazioni riccamente vascolarizzate quali i granulomi laringei "riparativi" la cui formazione può fare seguito a questi tipi di interventi. La tecnica chirurgica prevede di inserire la fibra laser nel canale operativo del fibroscopio e, dopo una adeguata anestesia locale per contatto, l'operatore giunge in prossimità della lesione, a qualche millimetro di distanza, e quindi procede con l'applicazione del laser. La lesione durante l'atto chirurgico non diminuisce istantaneamente di volume, bensì si ischemizza, divenendo progressivamente più chiara fino ad assumere una colorazione tendente al bianco, simile al tessuto fibroso. È buona norma durante l'atto chirurgico non giungere con la fibra laser direttamente a contatto con la superficie mucosa che riveste il granuloma, per evitare la carbonizzazione tissutale. A questo proposito è bene ricordare che il laser KTP emette luce pulsata, può essere settato impostando l'energia in Joule erogata per ogni singolo *flash* e può essere regolata la durata di ogni impulso luminoso, ma soprattutto l'intervallo tra un impulso e un altro che consente il raffreddamento del tessuto, consentendo un trattamento efficace nella profondità della lesione rispettando la superficie mucosa. Evitare la carbonizzazione consente non solo una più rapida guarigione, ma soprattutto un riduce il rischio di recidiva, poiché in questo modo non si generano aree disepitelizzate. Il granuloma nelle settimane successive al trattamento, va poi incontro a riduzione di volume

e si giunge generalmente ad una regressione completa della neoformazione dopo 15-20 giorni, a seconda delle dimensioni iniziali della lesione. All'applicazione del laser abitualmente associamo anche l'infiltrazione di Triamcinolone (cortisonico a lunga emivita) alla base d'impianto della neoformazione, sempre con tecnica fibroendoscopica utilizzando aghi flessibili da 25 Gauge.

Se la lesione granulomatosa o cicatriziale ostruente la neoglottide è poco vascularizzata, il laser KTP è scarsamente efficace, per cui si ricorre ad altri laser a fibra ed in particolare al laser CO₂, di recente introduzione, o al laser a diodi. Il laser CO₂ a fibra ottica flessibile garantisce una buona capacità di incisione dei tessuti e di coagulazione dei piccoli vasi. La tecnica chirurgica in questo caso, è simile a quella del KTP, poiché viene applicato senza contatto tra la punta della fibra ottica e il tessuto, mentre il laser a diodi è un laser a contatto.

Le tecniche descritte possono essere eseguite in regime ambulatoriale in anestesia locale e risultano pertanto di particolare utilità nel trattare lesioni stenose del lume del neolaringe, in pazienti che altrimenti dovrebbero sottoporsi ad un'ulteriore anestesia generale in microlaringoscopia.

Bibliografia

1. Belafsky PC, Postma GN. Vocal fold augmentation with calcium hydroxylapatite. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Oct;131(4):351-354.
 2. Bergamini G, Vincenzi A, Ghidini A. La Riabilitazione chirurgica delle insufficienze glottiche e neoglottiche. *Acta Otorhinol Ital.* 1990;10:241-248.
 3. Bergamini G, Alicandri-Ciuffelli M, Molteni G, Villari D, Luppi MP, Genovese E, Presutti L. Therapy of unilateral vocal fold paralysis with polydimethylsiloxane injection laryngoplasty. *Our Experience J Voice.* In press.
 4. Bergamini G, Femino R, Ghidini A, Marchioni D, Presutti L. Laringoplastica iniettiva in microlaringoscopia: indicazioni, tecnica chirurgica ed anestesilogica, complicanze. In: G. Bergamini, ed. *Laringoplastiche iniettive. Quaderni Monografici di Aggiornamento AOOI.* Galatina (Le), 2011. pp 113-138.
 5. Bergamini G, Alicandri-Ciuffelli M, Molteni G, De Siati DR, Luppi MP, Marchioni D, Presutti L. Rehabilitation of swallowing with polydimethylsiloxane injections in patients who underwent partial laryngectomy. *Journal of Voice.* 2010 January;24(1):119-125.
 6. Bessède JP, Sauvage JP, Morin R, et al. Correction des troubles de deglutition après chirurgie partielle du pharyngo-larynx par injection de collagène. *Etude de 9 cas. Ann Otolaryngol.* 1988;105:343-348.
 7. Bussi M, Riontino E, Cardarelli L, Lira Luce F, Juliani E, Staffieri A. La crico-ioideo epiglottopessia: valutazione dei risultati deglutitori su 44 casi. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2000;20:442-7.
 8. Coleman SR. Facial recountouring with lipostructure. *Clin Plast Surg.* 1997;24:347-367.
 9. Coleman SR Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg.* 1995;19(5):421-425.
 10. Collard JM, Otte JB, Kestens PJ. Endoscopic stapling technique of esophagodiverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:573-6.
 11. De Rossi G, Ricci Maccarini A, Borrigan A, Stacchini M, Narne S. *Fonochirurgia fibroendoscopica.* In: Schindler O ed. *La Voce.* Padova: ed. Piccin; 2009.
 12. Devars F, Traissac L, Walter V, et al. Surgical rehabilitation of deglutition after partial surgery of the pharyngolarynx. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1992;113:77-80.
 13. Echternach M, Delb W, Wagner M, Sittel C, Verse T, Richter B. Polydimethylsiloxane in the human vocal fold: description of partial explantation. *Laryngoscope.* 2008 Feb;118(2):375-7.
 14. Farneti D. Valutazione videoendoscopica. In: Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A, ed. *Deglutologia.* Torino: Omega; 2001.
 15. Ford CN, Staskowski PA, Bless DM. Autologous collagen vocal fold injection: a preliminary clinical study. *Laryngoscope.* 1995 Sep;105(9 Pt 1):944-8.
 16. Galetti G, Bergamini G, Ghidini A, Botti M. Insufficienza glottica e neoglottica: inquadramento clinico, diagnosi e terapia chirurgica con gax collagene. In: De Vincetiis M. *Chirurgia funzionale della laringe: stato attuale dell'arte.* Ed. Pacini, 1993. pp 123-142.
 17. Giordano C, Schindler A, Garzano M, Pecorari G. Chirurgia riabilitativa della disfagia. *Chirurgia.* In: Schindler O, Ruoppolo G, Amitrano A, ed. *Deglutologia.* Torino: Omega; 2011.
 18. Goff WF. Laryngeal adductor paralysis treated by vocal cord injection of bone paste; a preliminary investigation. *Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annu Meet.* 1960; 41:77-88. No abstract available.
 19. Hallén L, Testad P, Sederholm E, Dahlqvist A, Laurent C. DiHA (dextranomers in hyaluronan) injections for treatment of insufficient closure of the vocal folds: early clinical experiences. *Laryngoscope.* 2001 Jun;111(6):1063-7.
-

20. Hertegard S, Dahlqvist A, Hallén L, Laurent C. Treatment of Glottal Insufficiency Using Hyaluronan. In: Sulica L, Blitzer A. *Vocal Fold Paralysis*. Springer-Verlag. 2006., pp 127-134.
 21. Langmore S. The use of flexible endoscopy to evaluate and manage patients with dysphagia. In: Johnson AF, Jacobson BH. *Medical speech-language pathology. A practitioner guide*. Thieme Medical Publisher. 2006. pp 148-157.
 22. Lawson G, Remacle M. Endoscopic cricopharyngeal myotomy: indications and technique. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14:437-41.
 23. Logemann JA. Dysphagia: basic assesment and management. In: Johnson AF, Jacobson BH. *Medical speech-language pathology. A practitioner guide*. Thieme Medical Publisher. 2006. pp 131-147.
 24. Lucioni M, Marioni G, Mangialaio M, Rizzotto. CO₂ laser treatment of laryngeal stenoses after reconstructive laryngectomies with cricothyroidpexy, cricothyroidepiglottopexy or tracheohyoidepiglottopexy. *G Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Feb;264(2):175-80. Epub 2006 Oct 27.
 25. Marchese-Ragona R, De Grandis D, Restivo D, Staffieri A, Marioni G, Pastore A. Recovery of swallowing disorders in patients undergoing supracricoid laryngectomy with botulinum toxin therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:258-263.
 26. Marioni G, Marchese-Ragona R, Lucioni M, Staffieri A. Organ-preservation surgery following failed radiotherapy for laryngeal cancer. Evaluation, patient selection, functional outcome and survival. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008.
 27. JD Meier, RA Glasgold, MJ Glasgold. Autologous fat grafting: long-term evidence of its efficacy in midfacial rejuvenation. *Arch Facial Plast Surg*. 2009 Jan-Feb;11(1): 24-28.
 28. Mikaelian DO, Lowry LD, Sataloff RT. Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope*. 1991 May;101(5):465-8.
 29. Moerman MBJ. Cricopharyngeal botox injection: indications and techniques. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck*. 2006;14:431-43.
 30. Molteni G, Bergamini G, Ricci Maccarini A, Marchese C, Ghidini A, Alicandri Ciuffelli M, Luppi MP, Presutti L. Auto-crosslinked hyaluronan gel injections in phonosurgery. *Otolaryngology-Head and neck surgery. Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Apr;142(4):547-53.
 31. Montgomery WW, Montgomery SK. Montgomery thyroplasty implant system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;170:106.
 32. Piazza C, Villaret AB, Radaelli De Zinis LO, Cattaneo A, Cocco D, Peretti G. Phonosurgery after endoscopic cordectomies. II. Delayed medialization techniques for major glottic incompetence after total and extended resections. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:1185-1190.
 33. Remacle M, Marbaix E, Hamoir M, Bertrand B, Van Den Eeckhaut J. Correction of glottic insufficiency by collagen Injection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:438-444.
 34. Remacle M, Hamoir M, Marbaix E. Gax-Collagen injection to correct aspiration problems after subtotal laryngectomy. *Laryngoscope*. 1990;100:663-669.
 35. Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, Pazziaia T. Subtotal laryngectomy with tracheohyoidpexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope*. 2006 Oct;116(10):1907-17.
 36. Ricci Maccarini A, De Rossi G, Borrigan A, Rasi F, Casolino D. Elettromiografia laringea e impianto intracordale di grasso autologo mediante fibroscopio nella diagnosi e nel trattamento della monoplegia laringea. In: atti del XXXVIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Foniatria e Logopedia, Salsomaggiore Terme (PR), 82, 31 marzo-3 aprile 2004.
-
-

37. Ricci Maccarini A, De Rossi G, Borragan A, Riancho A, Diaz M, Narne S, Casolino D. Fat implantation under fiberoendoscopy in the treatment of the unilateral paralysis of the vocal fold. Proceedings della Tavola Rotonda sulla Monoplegia Laringea al VII International Symposium of Phonosurgeons. Madrid, 27-28 feb, 2005.
 38. Ricci Maccarini A, Flippini A, Padovani D, Limarzi M, Loffredo M, Casolino D. Clinical non instrumental evaluation of dysphagia. *Acta ORL Ital.* 2007;27:299-305.
 39. Ricci Maccarini A, Stacchini M, Salsi D, Padovani D, Pieri F, Casolino D. Surgical rehabilitation of dysphagia after partial laryngectomy. *Acta ORL Ital.* 2007;27:294, 298.
 40. Ricci Maccarini A, Stacchini M, Salsi D, Pieri F, Magnani M, Casolino D. Trans-tracheostomic endoscopy of the larynx in the evaluation of dysphagia. *Acta ORL Ital.* 2007;27:290-293.
 41. Ricci Maccarini A, Pieri F, Magnani M, Fustos R, Casolino D. Micro-fonochirurgia. In: Schindler O, ed. *La Voce*. Padova; 2009.
 42. Ricci Maccarini A, Bergamini G, Alicandri Ciuffelli M, Stacchini M. Chirurgia endoscopica della disfagia. In: Schindler O, Ruoppolo G, Amitrano A, ed. *Deglutologia*. Torino: Omega; 2011.
 43. Ricci Maccarini A, De Rossi G, Borragan A, Pieri F, Stacchini M, Ferrini M, Magnani M. Laringoplastica iniettiva fibroendoscopica: indicazioni, tecnica chirurgica ed anestesiologicala, complicanze. In: Bergamini G. *Laringoplastiche iniettive*. Quaderni Monografici di Aggiornamento AOOI. 2011. pp 139-158.
 44. Rosembeck JC, Robbins JA, Roecker EB, et al. A penetration aspiration scale. *Dysphagia.* 1996;11:93-98.
 45. Rosen CA, Thekdi AA. Vocal fold augmentation with injectable calcium hydroxylapatite: short-term results. *J Voice.* 2004 Sep;18(3):387-91.
 46. Schneider I, Thumfart WF, Pototschnig C, Eckel HE. Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum A toxin: introduction of a new, non-invasive method. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103:31-35.
 47. Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A. *Deglutologia*. Torino: Omega; 2001.
 48. Schindler A, Fantini M, Pizzorni N, Crosetti E, Mozzanica F, Bertolin A, Ottaviani F, Rizzotto G, Succo G. Swallowing, voice, and quality of life after supratracheal laryngectomy: preliminary long-term results. *Head Neck.* 2015 Apr;37(4):557-66. doi: 10.1002/hed.23636. Epub 2014 Apr 10.
 49. Sittel C, Thumfart WF, Pototschnig C, Wittekindt C, Eckel HE. Textured polydimethylsiloxane elastomers in the human larynx: safety and efficiency of use. *J Biomed Mater Res.* 2000;53(6):646-50.
 50. Sittel C, Friedrich G, ZoroWka P, Eckel HE. Surgical Voice rehabilitation after la ser surgery for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:433-439.
 51. Succo G, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Eckel HE, Chevalier D, Simo R, Hantzakos AG, Rizzotto G, Lucioni M, Crosetti E, Antonelli AR. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Sep;271(9):2489-96.
 52. Villaret AB, Piazza C, Radaelli De Zinis LO, Cattaneo A, Cocco D, Peretti G. Phonosurgery after endoscopic cordectomies. I. Primary autologous fat injection after transmuscular resection: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264: 1179-1184.
-

IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO DEGLI INSUCCESSI SUL T CON CHIRURGIA LASER

L. PRESUTTI, G. MOLINARI, G. MOLTENI

INTRODUZIONE

La laringectomia totale è stata per molti anni la tecnica più diffusamente utilizzata in casi di recidiva di carcinoma laringeo, ed è stata per molto tempo il gold standard quale terapia di salvataggio. Sebbene questo approccio sia considerato curativo, ad oggi diversi studi¹⁻⁶ hanno dimostrato che la microchirurgia transorale con LASER CO₂ (TLM: transoral LASER microsurgery) consente, in pazienti con recidiva di carcinoma laringeo accuratamente selezionati, di ottenere una significativa disease-free survival, allo stesso tempo preservando le funzioni nobili, quali la fonazione e la deglutizione, e evitando un trachestoma permanente.

In questo capitolo analizzeremo la tecnica, i vantaggi e gli svantaggi e le indicazioni della chirurgia di revisione con tecnica LASER in pazienti affetti da recidiva laringea di malattia, prendendo in considerazione i pazienti trattati primariamente sia con radioterapia sia con chirurgia (LASER o open). Premesso ciò possiamo affermare che ad oggi non esiste un protocollo condiviso di recupero chirurgico con tecnica LASER nelle recidive locali di tumori laringei.

PRINCIPI DI TECNICA CHIRURGICA

Per i vantaggi tecnici rispetto ai LASER di lunghezze d'onda differenti, il LASER CO₂ è diventato lo standard per la chirurgia laringea: in particolare è quasi completamente assorbito da tutti i tessuti biologici (mucosa, cute, grasso, muscolo, cartilagine, osso...) che possono quindi essere vaporizzati in modo controllato, utilizzando la quantità di energia appropriata. L'invenzione di Bredemeier (anni '60) di un micromanipolo che consentisse l'erogazione di un fascio LASER di CO₂ attraverso un microscopio aprì la strada all'attuale era della chirurgia LASER CO₂, basata sul principio di una rimozione chirurgica controllata di determinate aree tissutali. Nella chirurgia laringea, la possibilità di operare il tessuto senza contatto con

lo strumento fino ad una distanza di 40 cm, con visione magnificata sotto microscopio, rappresenta un importante vantaggio di questa tecnica. La combinazione di un lieve effetto coagulante sui vasi piccoli senza diretto contatto con il muscolo vocale (come avviene invece di solito con la cauterizzazione) produce un minimo danno e consente una grande precisione del gesto chirurgico. I primi ad accorgersi delle potenzialità di questo tipo di LASER nella chirurgia laringea furono Strong e Jako nei primi anni '70, e la tecnica attuale non si discosta di molto da quella inizialmente utilizzata da loro.⁷

Il laringoscopio è posizionato attraverso la bocca in modo tale da garantire la migliore esposizione dell'area o delle aree anatomiche da trattare. Di norma l'energia del LASER erogato varia tra i 4 e i 6 Watts. Al di sotto del piano glottico viene posizionato un cotoneide umido (l'acqua infatti è in grado di dissipare l'energia in modo sufficiente ad evitare un danno sui tessuti limitrofi) per proteggere il tubo anestesiológico e l'area sottoglottica. La chirurgia LASER è complessa e richiede un training adeguato dell'anestesista, del team di sala operatoria e soprattutto del chirurgo. Quando il fascio LASER non è assorbito e non penetra il tessuto, viene riflesso come un fascio di luce su uno specchio. Questo può verificarsi sugli strumenti chirurgici e può determinare un danno ai tessuti del paziente o sul personale presente in sala.

Il chirurgo in particolare, è colui che più di tutti deve essere consapevole di cosa significa operare tramite LASER, facendo propri i principi di funzionamento del LASER CO₂. Il concetto di esposizione radiante (*radiant exposure*) implica la relazione tra la densità di energia rilasciata (i Watt erogati e l'area di tessuto su cui tale energia viene applicata) e il tempo di utilizzo del LASER. Altrettanto importante è il concetto di diffusione laterale dell'energia termica, ovvero il calore generato dal LASER si diffonde lateralmente rispetto al punto di applicazione. Questo significa che più è lunga l'esposizione LASER del tessuto, maggiore è l'energia liberata e maggiore è il rischio di danno a strutture limitrofe (es. legamento vocale). Quindi, in linea generale, il chirurgo, per raggiungere il task chirurgico, deve scegliere un pulse con modalità singola, continua o intermittente, utilizzandolo per il più breve tempo di applicazione possibile.²

VANTAGGI E LIMITI DELLA TLM

La TLM è una tecnica asettica, che non richiede antibiotico-profilassi e ha tassi di infezioni del sito chirurgico post-operatori estremamente bassi. Parimenti ad altre procedure endoscopiche, l'assenza di cicatrici chirurgiche esterne e la possibilità di applicare tecniche mini-invasive e mini-traumatiche sui tessuti, contiene i tempi di ospedalizzazione, riduce l'impatto sulla qualità di vita post-operatoria del paziente e consente una precoce stabilizzazione dei risultati chirurgici.

Tuttavia, il vantaggio peculiare di questo tipo di chirurgia a livello laringeo, e nello specifico, nel trattamento delle recidive di neoplasie maligne, risiede nel rispetto della funzionalità d'organo.

Questa tecnica consente infatti di rimuovere quantità di tessuto di piccola entità sotto visione microscopica (il che aumenta il tasso di radicalità d'exeresi), garantendo il rispetto delle strutture limitrofe, e quindi riducendo al minimo l'impairment funzionale sulle unità laringee.

Spesso in pazienti trattati primariamente con radioterapia esclusiva nei quali si sviluppa una recidiva, le limitazioni all'apertura della bocca e la rigidità della muscolatura cervicale post-trattamento contribuiscono enormemente alla difficoltà, e talora impossibilità, di corretta esposizione della zona anatomica da trattare.⁴

Dal punto di vista oncologico, il controllo locale di malattia in caso di recidiva può essere influenzato dalla difficoltà nell'identificazione dei margini del tumore, attribuibile ai diversi pattern di crescita tumorale, ad esempio come lo spread sottomucoso, o la multifocalità. Tuttavia, queste situazioni non sono considerate controindicazioni alla TLM, poiché, secondo diversi autori, la completa escissione tumorale può essere ottenuta mediante estemporanee durante l'intervento, o con resezioni aggiuntive in interventi chirurgici successivi.⁸

TRATTAMENTO LASER SU RECIDIVA DOPO CHIRURGIA

Un aspetto fortemente dibattuto è l'impatto che multipli interventi di TLM per ottenere radicalità oncologica possono avere sugli outcome quali il controllo locale di malattia e la preservazione d'organo/funzione. Peretti et al. nella loro casistica del 2012 dimostrano che una resezione incompleta con multipli margini positivi superficiali e/o profondi influenza negativamente sia il tasso di local control, che quello di preservazione d'organo. Per questo motivo concludono che è fondamentale applicare lo sforzo massimo per ottenere una resezione microscopicamente radicale al primo tentativo di revisione chirurgica.⁴

Al contrario, una precedente esperienza di Karatzanis e colleghi riportano che non ci sono differenze statisticamente significative riguardo i tassi di sopravvivenza e di local control quando si confrontano casi in cui R0 è stato ottenuto con un solo intervento sulla recidiva rispetto a quelli in cui è stato ottenuto con due o più interventi chirurgici, e in generale, pazienti in cui si ottiene la radicalità oncologica mostrano sopravvivenze e tassi di controllo locale di malattia significativamente migliori, anche quando vengono stratificati i pazienti in base allo stadio di malattia. Concludono quindi affermando che è altamente raccomandato inviare i pazienti a chirurgia LASER di revisione ogni volta che vi è persistenza di malattia su margine microscopico.⁹

Prima di lui, Jackel et al. avevano dimostrato che il valore prognostico di margini di resezione negativi non è perso anche quando si rende necessario un secondo intervento di revisione per ottenerli. Al contrario, la persistenza di margini positivi dopo re-resezione correla nel loro studio con un aumentato rischio di fallimento loco-regionale.¹⁰

COINVOLGIMENTO DELLA COMMESSURA ANTERIORE

È stato precedentemente dimostrato che il coinvolgimento della commisura anteriore da parte di una recidiva di carcinoma laringeo rappresenta una controindicazione al trattamento LASER, visti gli scarsi risultati in termini di controllo locale di malattia.¹⁴ Tuttavia, sebbene molti di questi studi prendano in considerazione casi con coinvolgimento della commisura anteriore, non è automatico giungere alla conclusione se sia effettivamente questa condizione a impattare sui tassi di sopravvivenza e di controllo di malattia, come sostenuto da Zhong e colleghi.¹⁵

Peretti specifica che il coinvolgimento superficiale della commessura anteriore limitato al piano glottico non rappresenta nella loro esperienza, una controindicazione alla TLM in assoluto, tuttavia, nella loro esperienza, se la recidiva che coinvolge la commessura si estende superiormente o inferiormente rispetto al piano glottico, questa condizione può mascherare la presenza di nidi cellulari neoplastici che invadono i compartimenti più profondi o che si estendono ad altre unità laringee che verrebbero teoricamente rispettate da un intervento LASER di revisione. Nella loro casistica, infatti, c'è un maggior tasso di laringectomie totali di salvataggio dopo fallimento di TLM in caso di recidiva di malattia transglottica con coinvolgimento della commessura anteriore (57% dei casi vs 32%).

ESTENSIONE DELLA RECIDIVA

Ci si aspetterebbe una maggiore incidenza di margini chirurgici positivi quando la TLM viene utilizzata per recidive di carcinomi localmente estese. Alcune casistiche sono in accordo con quest'affermazione. Peretti et al. affermano che, sebbene un minimo coinvolgimento dello spazio paraglottico (quindi una recidiva rT3) possa essere controllato in modo efficace con la TLM, è d'obbligo essere cauti in tali situazioni per escludere un coinvolgimento massivo di tale spazio, la fissità dell'unità crico-aritenoidea o l'erosione della cartilagine tiroidea⁴. Nella coorte di Karatzanis la percentuale di recidive con T avanzato hanno un maggior tasso di margini positivi al trattamento TLM di revisione.⁹ D'altra parte, è stato precedentemente suggerito che anche i piccoli tumori potrebbero essere caratterizzati da una maggiore incidenza dei margini compromessi e questo può essere dovuto al fatto che in questa chirurgia, in particolare di

fronte a recidive in stadio precoce, si tende a privilegiare il risultato funzionale, decidendo di sacrificare il più piccolo tessuto macroscopicamente sano, soprattutto quando si tratta di tumori confinati nell'area glottica. Il fatto che un successivo reintervento, in caso di persistenza di malattia microscopica, non ha secondo alcune casistiche effetti negativi sul controllo locale e sulla sopravvivenza, fornisce un argomento a sostegno per questo approccio.⁹

TRATTAMENTO LASER DOPO RADIOTERAPIA ESCLUSIVA

Come noto, mentre la laringectomia totale è ancora oggi considerata la migliore opzione terapeutica per le neoplasie laringee avanzate, i casi in stadio precoce possono essere trattati con transoral LASER microsurgery (TLM), ovvero con chirurgia microscopica transorale mediante LASER CO₂.¹ L'eterogeneità degli studi che riporta gli outcome della terapia di salvataggio per recidiva di carcinoma laringeo dopo trattamento radioterapico esclusivo rende l'analisi comparativa difficile.⁴ Infatti mentre la letteratura è cospicua circa il ruolo della TLM come trattamento primario per il carcinoma glottico, più scarse sono le evidenze riportate sulla TLM dopo radioterapia. Alcuni report confermano outcome favorevoli con la TLM, anche se dati limitati sono disponibili sull'incidenza di alcune complicanze attribuibili al trattamento LASER di revisione, quali il dolore cronico e della condronecrosi.

È noto che la radioterapia è in grado di influenzare in modo permanente la capacità dei tessuti di guarire. Ad esempio, studi su pezzi istologici di laringectomie totali di pazienti precedentemente esposti a RT hanno mostrato un calo delle fibre muscolari rispetto a quelle di pazienti non sottoposti a RT.¹¹ Potrebbe apparire inappropriato proporre a pazienti radiotrattati un trattamento TLM di revisione, poiché il rischio di complicanze sarebbe più alto rispetto a una TLM primaria. In realtà, diversi studi ormai hanno validato la TLM come valida e sicura opzione terapeutica anche in pazienti radiotrattati.

Abouyared e colleghi hanno analizzato una coorte di 52 pazienti con un'anamnesi di radioterapia del distretto testa-collo, sottoposti a TLM per persistenza o recidiva di tumore laringeo o per un secondo T laringeo. La disease-free survival a 3 e 5 anni è simile a quella ottenuta in altri studi analoghi e, dall'analisi degli outcome funzionali, una storia di radioterapia precedente non necessariamente impatta negativamente sulla possibilità di eseguire una TLM con intenti curativi. Ciononostante riconoscono che l'incidenza di dolore cronico (definito come dolore presente a più di un mese dall'intervento LASER) e della condronecrosi in questo subset di pazienti deve essere tenuto in considerazione, sia perché possono essere di difficile gestione e possono comportare trattamenti o interventi

chirurgici aggiuntivi. Questo è particolarmente rilevante perché il dolore prolungato e la scarsa capacità di cicatrizzazione di fronte a un tumore recentemente trattato, possono essere sintomi e segni sospetti e immediatamente aumentano il sospetto di presenza di tumore nel campo chirurgico.

Sono riportati in letteratura casi di laringectomia totale per disfunzione laringea severa legata alla condronecrosi. È pertanto importante fornire un counseling adeguato prima di intraprendere il trattamento di revisione chirurgica LASER su pazienti radiotrattati, riconoscendo la possibilità di trattare in modo oncologicamente corretto la recidiva di malattia con chirurgia TLM, ma di poter avere importanti deficit funzionali post-intervento.¹ In alcune casistiche circa un terzo dei pazienti trattati con radioterapia per carcinoma della laringe glottica che si presenta con una recidiva locale, viene sottoposto a chirurgia conservativa con OPHL e TLM, raggiungendo tassi di controllo locale di malattia rispettivamente del 65% e del 77%.⁴

Per i carcinomi T1-T2 della glottide, i tassi di controllo locale di malattia ottenuti con OPHL dopo fallimento di radioterapia si aggirano intorno a 65-96% a seconda delle casistiche, con una disease-specific survival del 93%. Nonostante i risultati oncologicamente soddisfacenti, va tenuto in considerazione che una OPHL in un contesto radiotrattato ha risultati funzionali non prevedibili e a volte deludenti. Sono riportati svezzamenti dalla cannula tracheale ritardati (fino a 30 giorni dopo l'intervento) e soprattutto impairment post-operatorio della deglutizione nel 17-40% dei pazienti, con un periodo medio necessario per il ritorno ad una normale deglutizione variabile dai 9 ai 55 giorni, dato che ha portato alcuni autori a proporre la gastrostomia percutanea (PEG) in tutti i casi di OPHL di salvataggio.^{12,13}

I casi di difficoltà alimentari severe a lungo termine e gli episodi di ab ingestis maggiori, con possibili complicanze pneumologiche, sono limitati a circa il 10% delle laringectomie parziale sovracricoidee, con una percentuale molto ristretta (2,5%) di casi che richiedono una laringectomia totale funzionale o una PEG permanente. Inoltre, i pazienti anziani (oltre i 70 anni di età) e quelli con malattie polmonari ostruttive croniche, tipicamente associate a diverse altre comorbidità nei pazienti con cancro laringeo, possono presentare anche tempi di decannulazione, di normalizzazione della deglutizione e di durata del ricovero più lunghi. In più, la violazione dell'integrità dell'asse cartilagineo laringeo, in particolare in un organo precedentemente irradiato, favorisce l'infezione ritardata di ferita e l'instaurarsi di gravi complicanze postoperatorie, come lo condrite, la condronecrosi e la fistola salivare. A questo proposito i tassi riportati in letteratura di complicazione globali e di formazione di fistola salivare dopo trattamento radioterapico si aggirano sull'8-20% dei casi.

Sebbene l'approccio TLM per recidiva di carcinoma laringeo glottico sia preso in considerazione in un numero limitato di pubblicazioni, la sua applicazione nel trattamento lesioni glottiche precoci o persistenti porta risultati oncologici paragonabili a quelli ottenuti con OPHL, con livelli di

sopravvivenza e di preservazione d'organo che vanno dal 68% all'86% e dal 50% 79%, rispettivamente.⁴

La scelta accurata dei pazienti adatti a TLS dopo il fallimento della RT dovrebbe tener conto di diversi fattori quali il sito, la dimensione e il comportamento biologico del tumore, lo stato di salute totale e la possibilità di ottenere un'adeguata esposizione alla laringe.

La diffidenza nell'identificazione dei confini tumorali, anche in endoscopia rigida e microscopi operativi, è più alta dopo RT e richiede una notevole esperienza nel setting di TLM primaria. Inoltre, la ripartizione nei margini liberi può essere più impegnativa a causa della presenza di fibrosi, edema, infiammazione e per i pattern di diffusione neoplastica multifocale e submucosa³⁹⁻⁴¹. In questo scenario, le cordectomie tipo I e II dovrebbero essere evitate a favore di cordectomie più ampie, con un approccio compartimentale più esteso.

I margini positivi saranno numericamente superiori rispetto al trattamento LASER primario anche con l'utilizzo degli esami istologici al congelatore intraoperatori, a causa della difficoltà di diagnosi estemporanea in un contesto di tessuti irradiati. Inoltre la propagazione tumorale maggiormente sottomucosa ed endofitica rende molto più insidioso il tumore e difficoltosa la resezione in margini sani.

Analogamente, per i pazienti che sviluppano una seconda recidiva dopo TLM di salvataggio, il controllo locale di malattia con il solo trattamento LASER e il tasso di preservazione d'organo risultano scoraggianti nella loro casistica come in altre. È consigliabile in questi casi propendere verso una laringectomia parziale o totale.

Concludendo, un protocollo di recupero chirurgico degli insuccessi sul T con tecnica LASER è allo stato attuale impossibile da proporre. Sono necessari ulteriori studi e casistiche più ampie che confrontino i risultati oncologici di sopravvivenza in primis e, solo successivamente, quelli funzionali.

Bibliografia

1. Abouyared M, Ojo R, Fundakowski C, Lo K, Sargi Z. Transoral LASER microsurgery in previously irradiated patients with laryngeal cancer. *Am J Otolaryngol–Head Neck Med Surg.* 2014;35(3):279-285. doi:10.1016/j.amjoto.2014.03.004.
 2. Sataloff RT. Surgical techniques in Otolaryngology – Head and Neck surgery. Laryngeal surgery. 2014;1810. <https://books.google.it/books?id=2fq8AQAQAQBAJ&lp-g=PA53&dq=LASER surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO2 LASER.&hl=it&pg=PA40#v=onepage&q&f=true>.
 3. Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M. Transoral carbon dioxide LASER microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck.* 2004;26(6):477-484. doi:10.1002/hed.20009.
 4. Del Bon F, Piazza C, Mangili S, Redaelli De Zinis LO, Nicolai P, Peretti G. Transoral LASER surgery for recurrent glottic cancer after radiotherapy: oncologic and functional outcomes. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32(4):229-237. doi:10.1007/s00066-013-0320-7.
 5. Ansarin M, Planicka M, Rotundo S, et al. Endoscopic carbon dioxide LASER surgery for glottic cancer recurrence after radiotherapy: oncological results. *Arch Otolaryngol neck Surg.* 2007;133(12):1193-1197. doi:http://dx.doi.org/10.1001/archotol.133.12.1193.
 6. Piazza C, Peretti G, Cattaneo A, et al. Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer: from endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1037-1043.
 7. Strong MS, Jako GJ. Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO₂ Laser. 1972:791-798.
 8. Roedel RMW, Matthias C, Wolff HA, Christiansen H. Repeated transoral Laser microsurgery for early and advanced recurrence of early glottic cancer after primary LASER resection. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(3):340-346. doi:10.1016/j.anl.2009.07.004.
 9. Karatzanis AD, Waldfahrer F, Psychogios G, Hornung J, Zenk J, Velegrakis GA, Iro H. Effect of repeated laser microsurgical operations on laryngeal cancer prognosis. *Head Neck.* 2014;36(10):1391. doi:10.1002/HED.
 10. Jackel MC, Ambrosch P, Martin A, Steiner W. Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope.* 2007;117(2):350-356. doi:10.1097/01.mlg.0000251165.48830.89.
 11. Tedla M, Valach M, Carrau RL, et al. Impact of radiotherapy on laryngeal intrinsic muscles. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2012;269(3):953-958. doi:10.1007/s00405-011-1686-8.
 12. Makeieff M, Venegoni D, Mercante G, Crampette L, Guerrier B. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. *Laryngoscope.* 2005;115(2):353-357. doi:10.1097/01.mlg.0000154751.86431.41.
 13. Laccourreye O, Weinstein G, Naudo P. Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. 1996 April.
 14. Sewnaik A, Meeuwis CA, Van Der Kwast TH, Kerrebijn JDF. Partial laryngectomy for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck.* 2005;27(2):101-107. doi:10.1002/hed.20125.
 15. Zhong A, Xu X, Fan H, Wang L, Niu Y. Transoral LASER microsurgery for recurrent laryngeal carcinoma after primary treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(6):173. doi:10.4103/0973-1482.168180.
-

IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO DEGLI INSUCCESSI SUL T CON CHIRURGIA ROBOTICA

C. VICINI, F. MONTEVECCHI,
G. D'AGOSTINO, G. MECCARIELLO

Il duplice obiettivo dell'applicazione della chirurgia robotica trans-orale (TORS) nel cancro della laringe è di ottenere una escissione con margini negativi e una massimalizzazione dei risultati funzionali e della qualità di vita¹. La chirurgia trans-orale permette di ottenere questi risultati con un tasso di successo identico alla radio-chemioterapia². In un contesto di chirurgia di recupero post-fallimento radio-chemioterapico, tuttavia, i tessuti laringei presentano una tendenza aumentata all'edema, la vascolarizzazione è alterata dalla pregressa radioterapia. Questo comporta una difficoltà nella cicatrizzazione e un incremento del tempo di permanenza di sondino naso-gastrico e della cannula tracheostomica. Tutto ciò comporta un scadimento della qualità di vita e un aumento dei costi gestionali del paziente oncologico³⁻⁶. In questo contesto si inserisce la TORS con l'obiettivo non secondario di minimizzare le complicanze che possono incorrere nel trattamento di salvataggio chirurgico del tumore laringeo. Le principali applicazioni della TORS per trattamento del cancro laringeo possono essere categorizzate come segue:

1. laringectomia sovraglottica,
2. laringectomia totale,
3. cordectomia.

LARINGECTOMIA SOVRAGLOTTICA

La maggior parte degli studi presenti in letteratura si è focalizzata sulla laringectomia sovraglottica (SGL)^{1,7-17}. La tecnica robotica segue esattamente i principi della chirurgia trans-orale laser⁹. Una laringectomia sovraglottica completa include la rimozione dell'intero comparto laringeo al di sopra del ventricolo con la presevazione almeno di una aritenoidide¹⁸. I limiti anatomici della TORS-SGL sono i seguenti¹⁹:

- anteriore: la cartilagine tiroide,
 - posteriore: la plica ariepiglottica,
-

- superiore: la punta dell'epiglottide/vallecula/base lingua,
- inferiore: il ventricolo laringeo,
- laterale: cartilagine tiroide/mucosa della plica ariepiglottica.

I criteri di selezione del paziente includono:

- una esposizione adeguata,
- visualizzazione completa del tumore e margini adeguati,
- possibilità di visualizzare e manovrare i bracci robotici senza ostacolare la visione del tumore,
- tumori sovraglottici T1 o T2,
- selezionati T3:
 - invasione dello spazio pre-epiglottico con possibilità di ottenere adeguati margini chirurgici negativi,
 - corde vocali mobili,
 - possibilità di preservare il 50% della base della lingua,
 - coinvolgimento minimo mediale del seno piriforme.

I criteri di esclusione per TORS-SGL sono i seguenti:

- insufficiente esposizione (trisma, collo rigido, distanza interincisiva < 4 cm),
- coinvolgimento della commissura anteriore/posteriore,
- fissità della corda vocale,
- invasione della cartilagine tiroidea e/o cricoidea,
- coinvolgimento dell'aritenoido controlaterale,
- insufficienza della riserva polmonare ($FEV1/FVC < 50\%$).

In tutti i casi i pazienti che dovranno essere sottoposti a TORS-SGL è necessario che siano informati anche sulla possibilità di convertire la procedura in maniera tradizionale o eseguire una laringectomia totale al fine di consentire, se necessario, una resezione oncologicamente adeguata.

La prima decisione post-operatoria è se eseguire o meno una tracheotomia. Seppur la letteratura è concorde che la tracheotomia non è strettamente necessaria nella TORS-SGL primaria, attualmente ancora non esistono dati inerenti alla TORS-SGL di recupero dopo radio-chemioterapia. Pertanto è altamente consigliato eseguire una tracheotomia temporanea, sebbene l'uso di antibiotici nel perioperatorio, degli inibitori di pompa e un breve ciclo di steroidi endovenosi permette di minimizzare l'edema post-operatorio.

Sul versante riabilitativo, la letteratura è concorde con iniziare rapidamente insieme con logopedista anche in prima giornata nei casi di TORS-SGL primaria^{1,9}. Tuttavia ancora non vi sono dati inerenti i trattamenti di recupero.

Le complicanze intra-operatorie della TORS-SGL includono: danni agli elementi dentari, alle labbra e gengive, abbandono della procedura per non corretta esposizione, emorragie massive, edema delle vie aeree. Le complicanze precoci post-operatorie includono: edema del basilingua, ostru-

zione delle vie aeree, difficoltà deglutorie, raucedine, sanguinamento. Le complicanze tardive includono: disfagia che potrebbe comportare l'applicazione di una PEG o una riduzione del lume laringeo tale da non permettere un decannulamento. Il tempo medio di settaggio del robot è intorno ai 25 minuti. Il tempo operatorio tra i 25 e 90 minuti con una perdita ematica tra i 3 e i 40 ml^{7,10}. La necessità di ricorrere alla PEG è rara con una percentuale massima del 7%^{7,10}. I pazienti con tumori di grosse dimensioni e che sono stati sottoposti anche a svuotamento laterocervicale hanno tempi e modalità di recupero più lente per quanto riguarda l'alimentazione.

LARINGECTOMIA TOTALE

La laringectomia totale robotica è ancora un tecnica non diffusa ed è stata descritta solo in pochi casi²⁰⁻²³. Sebbene tecnicamente impegnativa e economicamente non vantaggiosa, il razionale di questa tecnica è nella riduzione della morbidity post-operatoria e dei tempi di recupero. Rispetto alla tecnica tradizionale, la laringectomia totale robotica permette di ottenere una faringotomia più piccola con risparmio massimale della mucosa. La visione dall'interno della mucosa faringea permette la chiusura della breccia con andamento orizzontale rispetto all'uso di una sutura secondo Connell. Un altro vantaggio della TORS è minimizzare la dissezione laterale al fine di preservare le barriere fasciali tra il neofaringe e la carotide in modo anche se avesse una fistola, il rischio di rottura carotidea è basso. Le indicazioni alla laringectomia robotica non sono ancora ben definite ma possono essere riassunte:

- tumori T3/T4a,
- chirurgia di salvataggio.

Tuttavia, i limiti di una resezione trans-orale devono essere tenuti in considerazione in modo da selezionare i pazienti adeguati che possono beneficiare un dissezione oncologicamente sicura e di una chiusura ottimale del neofaringe. Invece se fosse necessario una resezione più ampia eventualmente con una fase ricostruttiva, la tecnica di scelta è la laringectomia totale tradizionale.

I punti chiave della tecnica robotica possono essere così riassunti:

- esecuzione di una resezione circolare della cute in corrispondenza dove sarà posizionato il tracheostoma. Attraverso questa incisione l'istmo tiroideo viene diviso e il tracheostoma viene creato.
- La procedura continua per via trans-orale ottenendo la migliore esposizione possibile con un retrattore FK. Si sezionano successivamente le pliche faringoepiglottiche e si entra in vallecchia. La dissezione continua fino all'osso ioide preservando il grasso pre-epiglottico. La dissezione inferiormente espone il bordo superiore della cartilagine tiroide. L'ala della cartilagine tiroide viene scheletrizzata lasciando

intatto il pericondrio esterno. La mucosa antero-mediale del seno piriforme viene incisa in maniera da ottenere una resezione minima ma allo stesso tempo con buona distanza dal limite del tumore. Successivamente vengono sezionati i legamenti tiro-ioidei, il costrittore del faringe e la mucosa retrocricoidea. A questo punto la laringe può essere escissa per via trans-orale.

- Il neofaringe viene confezionato con sutura a materassaio orizzontale. I muscoli prelaringei possono essere utilizzati a rinforzo suturandoli attraverso lo stoma.
- A completamento può essere anche posizionato uno stent salivare sempre per via trans-orale robotica.

La gestione post-operatoria non è dissimile da quella dei pazienti operati con tecnica tradizionale. I drenaggi in aspirazione sono di solito utilizzati per migliorare l'adesione tissutale, minimizzare la formazione di sieroma e per monitorare la formazione della fistola. Solitamente è necessaria un'adeguata antibiotico-terapia e l'uso di inibitori di pompa. Inizialmente i pazienti vengono alimentati attraverso un sondino nasogastrico. Recenti studi hanno dimostrato che l'inizio dell'alimentazione per os tra la III e la IV giornata ha lo stesso tasso di complicanze di una alimentazione tardiva tra i 7 e 10 giorni²⁴.

Le complicanze della tecnica robotica sono identiche alla tecnica tradizionale. Il tempo medio chirurgico è di 4 ore e 22 minuti²¹. L'ospedalizzazione media è di 9,6 giorni²⁹.

CORDECTOMIA

La tecnologia TORS sta progressivamente migliorando permettendo di avere allo stato attuale delle telecamere di piccole dimensioni così come i bracci robotici. In tal modo la TORS può essere estesa alla cordectomia transorale con gli stessi principi e indicazioni della chirurgia trans-orale laser. Tre studi in letteratura sono stati recentemente pubblicati riguardanti le cordectomie TORS. Lallemand et al.²⁶ ha dimostrato che la TORS è una tecnica facilmente applicabile al trattamento delle lesioni cordali anche se il bisturi elettrico non è lo strumento ideale per tale scopo. Il laser CO₂ rappresenta il miglior dispositivo per le resezioni cordali^{27,28}. Applicando il laser al braccio robotico è possibile ottenere risultati comparabili alla chirurgia trans-orale laser.

CONCLUSIONI

La chirurgia robotica della laringe è in continua evoluzione. La principale applicazione è per la laringectomia sovraglottica; tuttavia le casisti-

che odierne includono piccoli gruppi di pazienti. La TORS ha una learning curve simile alla chirurgia trans-orale laser; inoltre se una lesione è approcciabile con il laser essa stessa può essere approcciata con il robot. I vantaggi della TORS sono nella visione 3D, la manovrabilità degli strumenti e la possibilità di suturare in profondità con facilità. Parallelamente all'avanzamento della tecnologia, gli strumenti robotici diverranno sempre più piccoli e più flessibili cosicché la TORS prenderà sempre più piede nel trattamento delle lesioni laringee.

Bibliografia

1. Ozer E, Alvarez B, Kakarala K, et al. Clinical outcomes of transoral robotic supraglottic laryngectomy. *Head Neck*. 2013;35: 1158–1161.
 2. Hockstein NG, Nolan JP, O'Malley BW Jr, et al. Robotic microlaryngeal surgery: a technical feasibility study using the daVinci surgical robot and an airway mannequin. *Laryngoscope*. 2005;115:780-785.
 3. Deganello A, Meccariello G, Bini B, Paiar F, Santoro R, Mannelli G, Gallo O. Is elective neck dissection necessary in cases of laryngeal recurrence after previous radiotherapy for early glottic cancer? *J Laryngol Otol*. 2014 Dec;128(12):1089-94.
 4. Mannelli G, Meccariello G, Deganello A, Fiorini FR, Paiar F, Gallo O. Subtotal supracricoid laryngectomy: changing in indications, surgical techniques and use of new surgical devices. *Am J Otolaryngol*. 2014 Nov-Dec;35(6):719-26.
 5. Santoro R, Bini B, Mannelli G, Meccariello G, Paiar F, Gallo O. Salvage surgery after unsuccessful radiotherapy in early glottic cancer. *B-ENT*. 2014;10(2):113-20.
 6. Santoro R, Meccariello G, Mannelli G, Bini B, Paiar F, Gallo O. Surgical options in radiotherapy-failed early glottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Apr;271(4):777-85.
 7. Mendelsohn AH, Remacle M, Van Der Vorst S, et al. Outcomes following transoral robotic surgery: supraglottic laryngectomy. *Laryngoscope*. 2013;123:208-214.
 8. Olsen SM, Moore EJ, Koch CA, et al. Transoral robotic surgery for supraglottic squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2012;33:379-384.
 9. Dziegielewski PTOE. Transoral robotic surgery: Supraglottic laryngectomy. *Oper Tech Otolaryngol*. 2013;24:86-91.
 10. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Snyder W, et al. Transoral robotic surgery: a supraglottic partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116:19-23.
 11. Goyal N, Yoo F, Setabutr D, et al. Surgical anatomy of the supraglottic larynx using the da Vinci robot. *Head Neck*. 2014;36:1126-1131.
 12. Smith RV. Transoral robotic surgery for larynx cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47:379-395.
 13. Alon EE, Kasperbauer JL, Olsen KD, et al. Feasibility of transoral robotic-assisted supraglottic laryngectomy. *Head Neck*. 2012;34:225-229.
 14. Ansarin M, Zorzi S, Massaro MA, et al. Transoral robotic surgery vs transoral laser microsurgery for resection of supraglottic cancer: a pilot surgery. *Int J Med Robot*. 2014;10:107-112.
 15. Kayhan FT, Kaya KH, Altintas A, et al. Transoral robotic supraglottic partial laryngectomy. *J Craniofac Surg*. 2014;25:1422-1426.
 16. Park YM, Kim WS, Byeon HK, et al. Surgical techniques and treatment outcomes of transoral robotic supraglottic partial laryngectomy. *Laryngoscope*. 2013;123:670-677.
 17. Solares CA, Strome M. Transoral robot-assisted CO₂ laser supraglottic laryngectomy: experimental and clinical data. *Laryngoscope*. 2007;117:817-820.
 18. Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, et al. Subtotal laryngectomy with tracheohyoidopexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope*. 2006;116:1907-1917.
 19. Dziegielewski PT, Kang SY, Ozer E. Transoral robotic surgery (TORS) for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *J Surg Oncol*. 2015 Dec;112(7):702-6.
 20. Perez-Mitchell C, Acosta JA, Ferrer-Torres LE. Robotic-assisted salvage supraglottic laryngectomy. *P R Health Sci J*. 2014;33:88-90.
-

21. Dowthwaite S, Nichols AC, Yoo J, et al. Transoral robotic total laryngectomy: report of 3 cases. *Head Neck*. 2013;35:E338-E342.
 22. Lawson G, Matar N, Remacle M, et al. Transoral robotic surgery for the management of head and neck tumors: learning curve. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:1795-1801.
 23. Smith RV. Transoral robotic total laryngectomy. *Oper Tech in Otolaryngol*. 2013;24:92-98.
 24. Crawford JA, Montevecchi F, Vicini C, et al. Transoral robotic sleep surgery: the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47:397-406.
 25. Thomas L, Drinnan M, Natesh B, et al. Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: a systematic review of English language literature. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:203-211.
 26. Lallemand B, Chambon G, Garrel R, et al. Transoral robotic surgery for the treatment of T1-T2 carcinoma of the larynx: preliminary study. *Laryngoscope*. 2013;123:2485-2490.
 27. Blanco RG, Ha PK, Califano JA, et al. Transoral robotic surgery of the vocal cord. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011;21:157-159.
 28. Remacle M, Matar N, Lawson G, et al. Combining a new CO₂ laser wave guide with transoral robotic surgery: a feasibility study on four patients with malignant tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1833-1837.
-
-

LA CHIRURGIA FUNZIONALE PER VIA ESTERNA NELLA DISFAGIA DOPO INTERVENTI DI LARINGECTOMIA PARZIALE

C. FABBRI, F. MOROLLI, M. STACCHINI, M. FERRINI,
F. PIERI, A. RICCI MACCARINI, M. MAGNANI

INTRODUZIONE

Fino agli anni '80, la laringectomia totale ha costituito l'intervento di prima scelta nei trattamenti dei tumori localmente avanzati della laringe e dell'ipofaringe, in quanto considerato l'approccio terapeutico più appropriato. Tale procedura, se da una parte garantiva il controllo della malattia, dall'altra però aveva un impatto fortemente negativo sulla qualità della vita del paziente sia per la perdita della voce sia per la presenza della tracheostomia e tutto ciò che essa comporta.

Il primo intervento di laringectomia sub-totale venne descritto nel 1896 da Foederl¹ (cricoidopessia); successivamente Majer e Riedel² nel 1959 descrissero soddisfacenti risultati oncologici e funzionali in pazienti operati di laringectomia "ricostruttiva". Purtroppo per molti anni lo sviluppo delle tecniche ricostruttive fu ostacolato dalla mancanza di un'adequata terapia antibiotica di copertura e da pratiche anestesilogiche incapaci di confrontarsi con le esigenze che imponeva una chirurgia così raffinata. Furono Serafini (1970)³, Labayle (1971)⁴ e Piquet (1974)⁵ ad ideare, diffondere e perfezionare nuove tecniche di chirurgia parziale della laringe, seppur fino agli anni '80 rimasero appannaggio di un numero limitato di centri perché ancora viste con scetticismo dalla maggior parte dei chirurghi oncologi della testa e del collo. Fu Calero⁶ a rilanciare nel nostro paese tale chirurgia e va a Italo de Vincentiis⁷ il merito di aver approfondito le conoscenze anatomo-funzionali della laringe, apponendo fini modifiche alla tecnica chirurgica.

Il fine ultimo di tutto questo era, ovviamente, quello di limitare sempre più il ricorso alla laringectomia totale e di fornire un protocollo chirurgico funzionale alternativo a quelli radio-chemioterapici di trattamento dei tumori di laringe e ipofaringe in auge già dagli anni '90. Infatti studi randomizzati controllati di quegli anni dimostravano come chemioterapia seguita da trattamento radiante definitivo, era in grado di garantire i medesimi risultati della laringectomia totale in termini di sopravvivenza^{8,9}.

Con lo sviluppo e la diffusione di tecniche chirurgiche sempre più conservative, è cresciuta anche la necessità di competenze specifiche nella gestione delle complicanze ad esse correlate, prima fra tutti è la disfagia. La chirurgia funzionale (o “riabilitazione chirurgica”) della disfagia che segue un intervento chirurgico ricostruttivo trova indicazione quando i trattamenti conservativi come l’approccio riabilitativo logopedico oppure la chirurgia mini-invasiva endoscopica (laringoplastiche iniettive), non raggiungono risultati soddisfacenti nell’evitare l’aspirazione del bolo. Gli esiti chirurgici in cui può presentarsi un problema di disfagia sono principalmente: gli esiti di laringectomia parziale ed in particolare di laringectomia sub-totale ricostruttiva, gli esiti di cordectomia allargata ma anche gli esiti di chirurgia del collo, del torace o del basicranio che comportano un’emiplegia laringea.

Concentreremo la nostra attenzione sulla riabilitazione chirurgica della disfagia in esiti di chirurgia funzionale della laringe.

BASI ANATOMICHE DEL DIFETTO DEGLUTITORIO

Alla base del difetto deglutitorio delle laringectomie ricostruttive vi sono sia le modificazioni anatomiche determinate dall’atto chirurgico che le alterazioni della motricità e della sensibilità laringee.

Talvolta si assiste ad un aspirazione pre-deglutitoria, causata da una alterata fase-orale, o ad una inalazione post-deglutitoria, che riflette invece un disordine della fase faringea, ma la fase della deglutizione che viene generalmente compromessa è quella faringea, con aspirazione prevalentemente intra-deglutitoria.

Le situazioni anatomiche che più di frequente richiedono un intervento chirurgico sono¹⁰:

1. eccessiva retro-posizionamento dell’anello cricoideo rispetto l’osso ioide nella plessia,
 2. ridotta retropulsione del base linguale,
 3. rigidità, ridotta motilità o movimenti impropri della/delle aritenoide/i dovute ad un insulto del nervo laringeo ricorrente o ad un blocco dell’articolazione crico-aritenoidea,
 4. eccessiva anteroposizione dell’epiglottide residua,
 5. quantità troppo esigua di mucosa di rivestimento della cricoide o delle cartilagini aritenoidi,
 6. ridotta sensibilità faringea a causa di danno al nervo laringeo superiore (anche se è stato dimostrato in passato come la completa anestesia topica faringolaringea con lidocaina non sia sufficiente ad impedire la deglutizione “spontanea”¹¹),
 7. stenosi cicatriziali dei seni piriformi o eccesso di mucosa del neofaringe che interferisce con la progressione del bolo.
-

A differenza delle ricostruttive nella laringectomia orizzontale sovraglottica (LOS) raramente è richiesta una chirurgia riabilitativa. Essa potrebbe rendersi necessaria nei casi di¹⁰:

1. ipotrofia del piano glottico,
2. ridotta motilità o paralisi di una o entrambe le corde vocali dovuta ad una paralisi nervosa o ad una anchilosi dell'articolazione crico-aritenoidea,
3. chirurgia della base lingua estesa.

DIAGNOSI DEI DISTURBI DEGLUTITORI

La valutazione strumentale deve consentire una definizione diagnostica del sintomo documentando la progressione delle secrezioni o del bolo nelle basse vie respiratorie ovvero la presenza di segni di *penetrazione* (progressione fino alle corde vocali) o di *inalazione* (progressione sotto le corde vocali). Tale riscontro può essere utilizzato come parametro clinico di gravità¹².

La **Fuctional Endoscopic Evaluation of Swallow** (FEES)¹³ è una metodica essenziale nelle mani del clinico per la valutazione accurata del paziente disfagico. L'esame viene eseguito con fibroscopio flessibile, preferibilmente con canale operativo in modo da consentire l'aspirazione dell'eventuale ristagno di secrezioni che potrebbero ostacolare la valutazione delle strutture. Si esegue per via trans-nasale e permette di studiare morfologia e funzionalità del palato molle, del faringe, della laringe e dell'esofago cervicale. Un ulteriore importante parametro che è possibile valutare con questa metodica è la sensibilità della mucosa ipofaringo-laringea: essa viene valutata toccando con lo strumento la mucosa laringea o utilizzando aria fredda o aria calda iniettata attraverso il canale operativo in modo da scatenare un riflesso tussigeno¹⁴.

Anche la presenza e l'efficacia della tosse volontaria sono importanti ai fini diagnostici-riabilitativi nel contesto di una disfagia. La FEES consente la valutazione delle fasi pre-deglutitoria e post-deglutitoria; al contrario la fase intra-deglutitoria viene "oscurata" (*swallowing blackout*) dall'elevazione del velo, dalla contrazione della parete posteriore del faringe, dalla retropulsione del base linguale e dall'ingincchiamento dell'epiglottide (se presente)¹⁵. Si possono, quindi, osservare cadute pre- o post-deglutitorie del bolo, ristagni a livello dei seni piriformi, penetrazioni pre- o post-deglutitorie, mentre l'aspirazione che si realizza nella fase intra-deglutitoria può essere sospettata (ma non documentata visivamente) con la comparsa di tosse. Qualora il paziente sia ancora portatore di tracheotomia il *blackout* deglutitorio può essere superato dall'esecuzione di un esame endoscopico trans-tracheostomale: l'estremità distale dell'endoscopio viene inserito direttamente nel tracheostoma (previa istillazione di anestetico locale – lidocaina al 10% – per aumentare la *compliance* del paziente), oppure

attraverso la fenestrazione della cannula tracheale quando presente. L'operatore potrà quindi indirizzare verso l'alto lo strumento per visualizzare la neoglottide e il suo comportamento della fase intra-deglutitoria. L'esame può essere ripetuto variando la posizione del capo così da guidare il clinico circa la postura da tenere per garantire un migliore atto deglutitorio, indispensabile per una corretta riabilitazione, nonché ad individuare i punti di insufficiente chiusura neoglottica da trattare eventualmente con laringoplastiche iniettive^{16,17}.

L'indagine **videofluoroscopica** (VFS) costituisce il *gold standard* circa la valutazione dei disturbi deglutitori permettendo un'accurata osservazione delle dinamiche orofaringolarinee ed esofagee¹⁸. Essa è una tecnica radiologica che consente di studiare la dinamica dell'atto deglutitorio e le relative alterazioni (come l'insufficiente controllo del bolo, la penetrazione e l'aspirazione), nonché di valutare gli effetti delle strategie correttive chirurgiche o riabilitative¹⁹. La VFS è in grado di determinare se l'aspirazione è associata ad un ritardo nella stimolazione della deglutizione faringea, ad una protezione insufficiente delle vie aeree oppure ad una scarsa pervietà della faringe secondari a chirurgia. Malgrado i suoi limiti dettati dal costo, dall'esposizione a radiazioni e dalla necessità di personale specializzato, la VFS permette di ottenere dei risultati peraltro standardizzabili grazie all'ausilio di diverse scale (Penetrazione Aspirazione Scale²⁰ e la Disphagia Outcome Severity Scale²¹).

Un'altra indagine estremamente utile nella diagnosi di una eventuale rottura di plessia, può essere la **Tomografia Computerizzata a 3 dimensioni** (TC 3D) del collo che permette una ricostruzione tridimensionale ad alta risoluzione a partire da sequenze in strato sottile di proiezioni assiali. Tenendo conto che a prescindere dalla tecnica ricostruttiva utilizzata, sia essa una cricoioidoepiglottoplessia o un cricoioidoplessia, la distanza media tra il corpo dell'osso ioide e il bordo inferiore della cartilagine cricoide è di 11 mm (range tra 2 e 30 mm²²); distanze maggiori devono far pensare ad un cedimento della plessia.

La **manometria esofagea** consente di valutare le variazioni pressorie che si susseguono durante la discesa del bolo dall'orofaringe all'esofago e le eventuali alterazioni di progressione dell'onda sfingica. Questa indagine biomeccanica, anche se non consente di analizzare le alterazioni dal punto di vista anatomico, fornisce comunque informazioni preziose per studiare con maggior dettaglio gli effetti degli interventi chirurgici sulla deglutizione e i risultati della strategie terapeutiche messe in atto²³.

Un cenno lo merita anche lo **studio scintigrafico** della deglutizione il quale, permettendo la valutazione della "quantità" di materiale inalato nell'albero respiratorio²⁴, aggiunge informazioni funzionali non disponibili con altre metodiche, per cui riveste un'importante ruolo di complementarietà. Secondo alcuni autori, per uno studio corretto dei disturbi deglutitori è necessaria l'associazione tra le varie metodiche²⁵.

Un ultimo cenno lo meritano le **valutazioni soggettive** che lo stesso paziente pone al proprio disturbo. Esistono suggestioni di come la disfagia, in persone per altro già operate di neoplasia testa-collo, abbia un impatto estremamente negativo sulla qualità della vita rendendo difficile l'accettazione della condizione che si associa a tale complicità. Per queste ragioni, diversi questionari vengono in aiuto al clinico nella valutazione del disagio indotto dal disturbo in esame, tra i quali: SWAL-QoL²⁶, MDADI²⁷, HNPSP²⁸, UW-QoL²⁹, EORTC QLQ³⁰.

RIABILITAZIONE CHIRURGICA DELLA DISFAGIA PER VIA ESTERNA

Gli interventi chirurgici di riabilitazione della disfagia hanno come scopo quello di proteggere le vie respiratorie evitando aspirazioni ai fini di permettere un'alimentazione in sicurezza. Tale obiettivo è raggiungibile correggendo i problemi anatomici e/o by-passando le fasi alterate della deglutizione.

L'opzione chirurgica deve essere presa in considerazione solo quando i trattamenti conservativi hanno fallito, quando la disfagia comporti un'aspirazione in grado di mettere in pericolo la vita oppure conduca il paziente a gravi stati di malnutrizione.

Le procedure chirurgiche rivolte alla riabilitazione deglutitoria si distinguono in due grandi capitoli: chirurgia del transito compromesso del bolo e chirurgia dell'aspirazione cronica.

Chirurgia del transito compromesso del bolo

MIOTOMIA CRICO-FARINGEA (MCF)

Il muscolo cricofaringeo è la struttura sfinterica che separa l'ipofaringe dall'esofago cervicale e rappresenta il principale componente dello sfintere esofageo superiore (SES). La miotomia crico-faringea è uno dei trattamenti universalmente codificati e riconosciuti per la cura della disfagia nei casi in cui si possa identificare un ipertono di questo muscolo, una stenosi cicatriziale (ad esempio in esiti di radioterapia cervicale o post chirurgia) o si ritenga utile ridurre il tono fisiologico di base per rendere più rapido il transito del bolo ed accorciare il tempo di contatto con le strutture laringee.

La miotomia dovrebbe essere riservata solo ai pazienti per i quali viene esclusa la presenza di reflusso gastroesofageo¹⁰.

Tra i diversi possibili approcci al trattamento della stenosi dello SES ricordiamo l'iniezione intramuscolare di tossina botulinica o la dilatazione meccanica, tuttavia l'unica procedura definitiva è la MCF³¹.

La MCF può essere effettuata per via esterna oppure per via endoscopica con l'utilizzo del laser.

La prima miotomia al laser venne descritta nel 1994 da Halvorson³². Da allora l'affinamento della tecnica si è mostrata essere la prima scelta di

trattamento in quanto sicuro, efficiente, con una bassa incidenza di complicanze e con un ottimo *outcome* deglutitorio³³.

L'intervento con tecnica tradizionale viene eseguito in anestesia generale e prevede un approccio in cervicotomia, preferibilmente dal lato sinistro, attraverso due tipi di incisioni: una che percorre il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, l'altra che segue una piega cutanea trasversale. Successivamente si isola e si disseca il muscolo sternocleidomastoideo sino ad esporre il muscolo omoioideo; si trazionano lateralmente il muscolo sternocleidomastoideo e la carotide comune, mentre la trachea e la laringe vengono spostate medialmente. L'arteria tiroidea inferiore viene identificata e legata insieme alla vena tiroidea media; questo permette un'ulteriore medializzazione dell'asse laringo-tracheale. Successivamente viene identificato e rispettato il nervo ricorrente che a sinistra decorre nel solco tracheo-esofageo. Si ruota l'asse laringo-tracheale in modo tale che la faccia posteriore del faringe e dell'esofago cervicale siano chiaramente esposte.

Per eseguire la miotomia è consigliabile l'introduzione, nel lume esofageo, di un catetere di Foley o di un tubo guida rigido che consente di visualizzare al meglio la parete muscolare e la sottomucosa dell'esofago.

La miotomia viene iniziata superiormente, dividendo per circa 2 centimetri il muscolo costrittore inferiore della faringe per poi procedere caudalmente dividendo le fibre muscolari del muscolo cricofaringeo e dell'esofago cervicale per una lunghezza di 4-5 centimetri (fig. 1).

La sezione deve essere spinta fino a quando la sottomucosa non diventa visibile e sporge liberamente attraverso l'intera lunghezza del muscolo miotomizzato. Se la mucosa viene accidentalmente danneggiata, essa deve essere accuratamente suturata con punti staccati riassorbibili. Il posizionamento di un drenaggio cervicale è facoltativo.

Sebbene la tecnica "open" predisponga a complicanze quali lesione del nervo laringeo ricorrente e fistola faringocutanea, e comporti una ospedalizzazione più lunga, è indicata nei pazienti in cui l'esposizione endoscopica sia difficoltosa o dove siano necessarie altre procedure chirurgiche³⁴.

TRATTAMENTO DELLE STENOSI FARINGO-ESOFAGEE

Gli interventi per la risoluzione delle stenosi faringo-esofagee ad esempio in esiti di faringo-laringectomia, comprendono interventi dilatativi e resezioni chirurgiche a livello della stenosi.

Queste ultime sono indicate per le stenosi faringo-esofagee poco estese in esiti di faringo-laringectomia totale in cui è possibile la ripresa chirurgica e la sutura dei monconi residui. Previa incisione cervicale si reperisce la sede della stenosi e si esegue l'exeresi della stessa con sutura termino-terminale dei monconi faringei.

È comunque da privilegiare il trattamento dilatativo endoscopico con eventuale iniezione di Mitomicina C in quanto l'approccio chirurgico invasivo è ad alto rischio di recidiva³⁵.

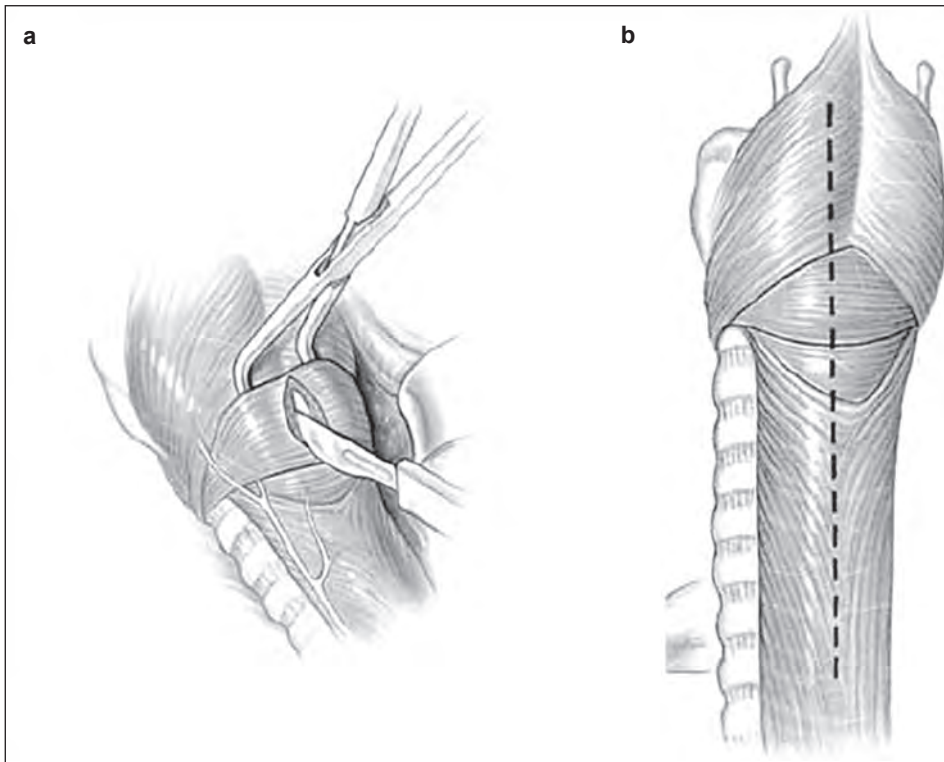


Fig. 1: a. L'immagine mostra il punto in cui viene eseguita la miotomia.
 b. Nell'immagine sulla destra la linea tratteggiata mostra l'estensione cranio-caudale della miotomia.

Chirurgia dell'aspirazione cronica

L'aspirazione cronica è una disfunzione della deglutizione debilitante e pericolosa per la vita stessa del paziente. Essa può essere dovuta sia ad un difetto della deglutizione con una normale competenza laringea sia ad una compromessa funzione laringea, in presenza di una corretta deglutizione.

La chirurgia deve essere finalizzata a migliorare i meccanismi di protezione delle vie aeree e al chirurgo spetta la programmazione di una strategia che possa essere facilmente realizzabile, potenzialmente reversibile e suscettibile di ripristino della normale funzione deglutitoria. Per raggiungere tale scopo esistono interventi per via esterna, di tipo conservativo che consentono di preservare per via naturale sia la deglutizione che la fonazione, come la revisione della pessia. Nei casi in cui fallisca ogni tentativo chirurgico endoscopico e non, è necessario procedere con l'intervento di totalizzazione della laringectomia con la quale avviene la separazione della via digestiva da quella aerea il che ne consente la sua protezione durante la deglutizione, a scapito però della funzione vocale³⁶.

La plessia rappresenta un momento fondamentale nella ricostruzione della neolaringe. Diversi autori sono concordi nel sostenere che per realizzare al meglio una plessia siano necessari 3 punti (tipo Vycryl II o Dexon II) separati, con quello centrale che circonda la cartilagine cricoide e l'osso ioide e attraversa l'epiglottide (se presente), a meno di 3 cm di distanza dalla base della lingua^{33,37}.

L'anello cricoideo dovrebbe essere spinto posteriormente all'osso ioide in caso di cricoioidoepiglottoplessia (CIEP) ed anteriormente nella cricoioidoplessia (CIP) (fig. 2).

In tutti i casi in cui si assista ad una insufficienza neoglottica non risolvibile con la terapia logopedica o iniettiva oppure quando la TC mostra il cedimento della sutura crico-ioidea dovrà essere presa in considerazione la revisione della plessia, eventualmente utilizzando un punto a "8" che favorisce il corretto allineamento dei monconi (fig. 3). Nella nostra esperienza una revisione precoce, consentendo il corretto riposizionamento dello ioide e della cricoide, accelera di molto la ripresa dell'alimentazione. Tra le tecniche per via esterna a correzione dell'aspirazione cronica, oltre alla revisione della plessia si annoverano:

- fissazione del residuo epiglottico in una posizione più posteriore¹⁰,
- fissazione dell'aritenoidoide residua in una posizione antero-mediale¹⁰,
- creazione di un flap mucoso a copertura della cricoide¹⁰.

Nei casi in cui si decida di procedere a revisione della plessia, possono rendersi utili alcuni accorgimenti: in primis, qualora non fosse stato eseguito nel corso dell'intervento demolitivo, la rimozione della muscolatura nastriforme può avere un effetto facilitatorio sul movimento del neolaringe durante l'atto deglutitorio. Tali muscoli, infatti, spesso creano un piano cicatriziale con conseguente rigidità delle strutture. Anche il confezionamento di una tracheotomia più caudale, dopo aver suturato la precedente, permette di ottenere un corretto innalzamento della laringe durante la fase intradeglutitoria. Fondamentale, nel timing chirurgico, lo scollamento digitale della trachea in senso cranio-caudale per rendere più agevoli tali movimenti.

Nelle tracheo-ioidoplessie si ha meno frequentemente il problema della disfagia poiché la/le aritenoidoide/i residua/e si trova/no ad un livello più elevato nei confronti della base lingua o dell'epiglottide residua, garantendo una migliore chiusura neoglottica durante la deglutizione e la fonazione rispetto alla CIP. In questi casi, invece, si hanno maggiori problemi di respirazione, poiché l'anello tracheale essendo incompleto nella parte posteriore fa sì che lo sfintere neoglottico possa tendere al collasso, restringendosi. In questi è necessario fare ricorso ad interventi di distruzione laringea con laser CO₂ e successiva apposizione di tubo a "T" di Montgomery.

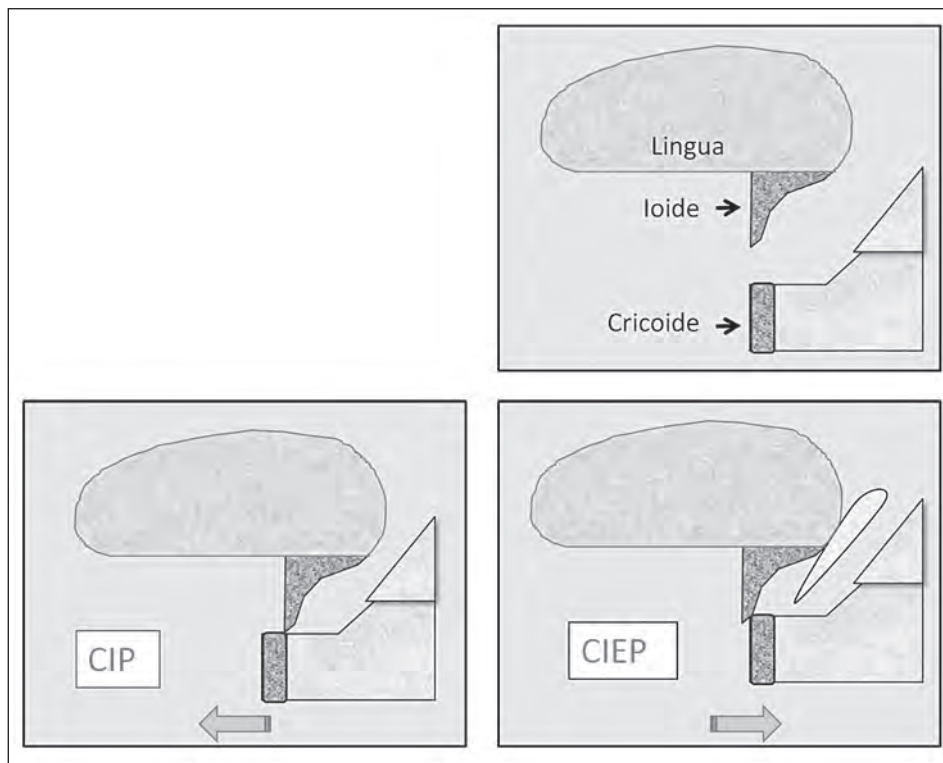


Fig. 2: Corretto posizionamento di cricoide e osso ioide in caso di CIP e CIEP.

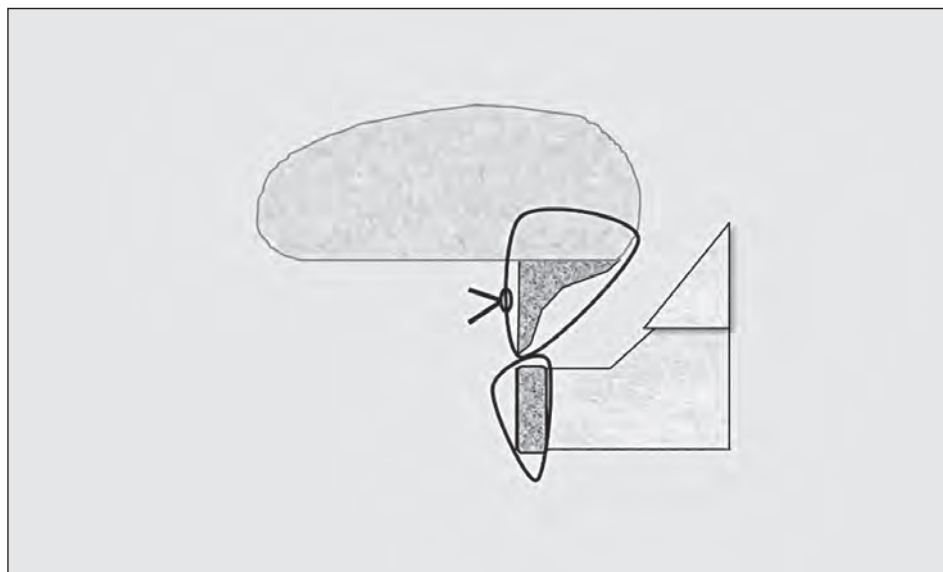


Fig. 3: Punto a "8".

Bibliografia

1. Foëderl O. Zur resektion und nakt der trachea. *Wien Klin Wochenschr.* 1896;9:1258.
 2. Mayer EH, Rieder W., Technique de laryngectomie permettant de conserver la perméabilité respiratoire (La cricohyoidopexie). *Ann Otolaryngol Chir Carvicofac.* 1959;76:677-81.
 3. Serafini I. Reconstructive laryngectomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 1972;93:23-32.
 4. Labayle S, Bismuth R. La laryngectomie totale avec reconstruction. *Ann Otol-laryngol.* 1971;88:219-28.
 5. Piquet JJ, Desaulty A, Decroix G. La Crico-hyoido-épiglottopexie. Technique opératoire et résultats fonctionnels, *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1974;91:681-90.
 6. Calearo C, Teatini. Horizontal glottectomy. *Laryngoscope.* 1978;88(9Pt1):1529-35.
 7. De Vincentiis M. The phonatory orgna in reconstructive subtotal laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1990;10(1):98-8.
 8. VALCSG (The department of Veterans Laryngeal Cancer Study). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-1690.
 9. Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary result of a European Organizzation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:890-899.
 10. Ricci Maccarini A, Stacchini M, et al. Surgical rehabilitation of dysphagia after partial laryngectomy. *Act otorhinolarigol ital.* 2007;27:294-298.
 11. Bastian RW, Riggs LC. Role of sensation in swallow function. *Laryngoscope.* 1999;109(12):1974-7.
 12. Logemann JA. Swallowing disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(4):563-73.
 13. ASHA Special interest division 13, Swallowing and swallowing disorders. 1998.
 14. Aviv JE, Martin JH, Debell M, Blitzer A. Air pulse quantification of supraglottic and pharyngeal sensation: a new technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:777-80.
 15. Farneti D. Valutazione videoendoscopica. In: Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A, editors. *Deglutologia.* Torino: Ed. Omega; 2001.
 16. Logemann JA. Rehabilitation of oropharyngeal swallowing disorders. *Acta Otolaryngol Belg.* 1994;48:207-15.
 17. Bastian RW. Contemporary diagnosis of the dysphagic patient. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31:489-506.
 18. Martin-Harris B, Jones B. The videofluorographic swallowing study. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(4):769-8.
 19. Kendall K, McKenzie SW, Leonard R, Goncalves M, Walker A. Timing of events in normal swallowing: a videofluoroscopic study. *Dysphagia.* 2000;15(2):74-83.
 20. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia.* 1996;11(2):93-98.
 21. O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The dysphagia outcome and severity scale. *Dysphagia.* 1999;14(3):139-45.
 22. N. Bely-Toueg, P. Halimi, O. Laccourreye et al. Normal laryngeal CT Findings after supracricoid partial laryngectomy. *Am J Neuroradiol.* 2001;22(10):1872-1880.
 23. Cock C, Omari T. Diagnosis of swallowing disorders: how we interpret pharyngeal manometry. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(3):11.
-

24. Galli J, Valenza V, Paludetti G, et al. Studio della deglutizione con scintigrafia oro-faringo-esofagea. *Acta Otorinolaryngol Ital.* 1996;16:412-419.
 25. Chang FY, Lee CT, Yeh SD, et al. Correlation of esophageal manometry and radio-nuclide esophageal transit in subject. *Chin J Physiol.* 1995;38:43-6.
 26. McHorney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, Bricker DE. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia.* 2002;17(2):97-11.
 27. Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, Leyk S, Lewin J, Goepfert H. 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(7):870-6.
 28. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, Vokes E. 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(11):2294-301.
 29. Weymuller EA Jr, Alsarraf R, Yueh B, Deleyiannis FW, Coltrera MD. Analysis of the performance characteristics of the University of Washington Quality of Life instrument and its modification (UW-QOL-R). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(5):489-93.
 30. Wójtowicz JG, Wierzbicka M, Szyfter W. Usefulness of questionnaire EORTC QLQ C-30 and EORTC QLQ H&N C-35 in assessment of quality of life before surgical treatment in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Pol.* 2001;55(6):627-34.
 31. Huntley C, Boon M, Spiegel J. Open vs endoscopic cricopharyngeal myotomy; is there a difference? *Am J Otolaryngol.* 2017; doi: 10.1016/j.amjoto.2017.03.010.
 32. Halvorson DJ, Kuhn FA. Transmucosal cricopharyngeal myotomy with the potassium-titanyl-phosphate laser in the treatment of cricopharyngeal dysmotility. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103(3):173-7.
 33. Dale OT, Mackeith S, Burgess CA, et al. Functional outcomes following endoscopic laser-cricopharyngeal myotomy with mucosal repair. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:1631. doi:10.1007/s00405-013-2850-0.
 34. Dauer E, Salassa J, Iuga L, Kasperbauer J. Endoscopic laser vs open approach for cricopharyngeal myotomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(5):830-5.
 35. Duvillard C, Ballester M, Romanet P. Pharyngeal stenosis: treatment by resection end to end anastomosis. *Ann Otolaryngol Chir cervicofac.* 2003;120(1):45-48.
 36. Ruberto M, Alicandri-ciuffelli M, Grammatica A ed al. Partial laryngectomies: when the problem is the pexy. *Acta Otorhinolaryngol ital.* 2014;34(4):247-252.
 37. Laudadio P, Presutti L, Dall'olio D, et al. Supracricoid laryngectomies: long-term oncological and functional results. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:640-9.
-
-

IL PROTOCOLLO LOGOPEDICO DEL RECUPERO FUNZIONALE

T. MAINO, F. BARBARA, F. CARITI, M.L. FIORELLA,
V. DI NICOLA, V.I. DIBENEDETTO, M. BARBARA

LA VALUTAZIONE LOGOPEDICA

Come non c'è terapia senza diagnosi non può esserci riabilitazione senza valutazione. O meglio, non può esserci una buona riabilitazione senza una buona valutazione per cui è condizione necessaria una generale conoscenza delle tecniche chirurgiche di base, delle sue principali classificazioni e dei meccanismi anatomo-fisiologici della laringe operata, alla base del recupero funzionale. Altra condizione preliminare è l'inquadramento della valutazione logopedica all'interno di un percorso diagnostico-terapeutico complesso di questi pazienti in cui concorrono tutta una serie di figure mediche e riabilitative che necessitano di coordinarsi in un unico team multidisciplinare. Passando poi per il ruolo del logopedista in fase pre-chirurgica, fase non meno importante sia ai fini valutativi che quindi, riabilitativi, si arriverà alla valutazione in senso stretto del paziente post-chirurgico, analizzando i momenti principali comuni ai più usati protocolli della valutazione clinica non strumentale, compresi i tentativi di individuare l'aspirazione silente. Tuttavia, nonostante i passi in avanti della semeiotica della disfagia, questi sistemi di valutazione continuano ad avere un ruolo complementare alla maggiori certezze dell'indagine strumentale. Al riabilitatore della deglutizione vengono pertanto richieste anche queste conoscenze. Per ultima, ma non meno importante, l'autovalutazione, ritenuta fondamentale indice di outcome del trattamento, secondo solo alla sopravvivenza del paziente, attraverso la selezione e l'illustrazione di alcune scale selezionate per la loro maggiore funzionalità e affinità con le situazioni post-chirurgiche.

Descrizioni e classificazioni

Generalmente, tutti i tumori delle vie aereo-digestive superiori possono causare disfagia. Nel caso di neoformazioni benigne, la difficoltà è legata unicamente all'ostruzione della via di transito del bolo. Le neoplasie maligne, invece, possono causare disfagia non solo per la loro massa, ma anche per la perdita di funzionalità dei muscoli invasi, per le alterazioni motorie e il dolore provocati dalle infiltrazioni delle strutture nervose (De Vincentis-Ruoppolo, 2011). In molti casi l'exeresi chirurgica delle neoformazioni provoca una disfagia maggiore di quella legata al tumore

asportato (Logemann, 1993). Gli esiti funzionali (principalmente funzionalità deglutitoria e fono-articolatoria) variano in relazione alla sede e all'estensione della neoplasia, alla tecnica chirurgica utilizzata ed alla possibile combinazione terapeutica con radioterapia e chemioterapia (Logemann, 1993). Si può affermare genericamente che la gravità della disfagia dipenda dalla sede e dall'estensione dell'exeresi chirurgica nonché dalle strutture coinvolte: il danno dovuto all'escissione di strutture con compiti funzionali più complessi (propulsivo o sfinterico) sarà più grave rispetto al danneggiamento di strutture statiche con sola funzione di sostegno o contenimento (De Vincentis-Ruoppolo, 2011). Requisito essenziale dunque per una completa valutazione della disfagia post-chirurgica è la conoscenza delle tecniche chirurgiche impiegate nel trattamento dei carcinomi della laringe, in particolar modo di quelle laringectomie parziali che, sono suscettibili al trattamento logopedico mirato all'automatizzazione di una deglutizione funzionale.

Il percorso diagnostico terapeutico multidisciplinare

Un altro importante fattore preliminare da non trascurare è che la presa in carico logopedica deve essere sempre considerata all'interno di un ben più complesso iter diagnostico-terapeutico in cui partecipano molte professionalità sanitarie integrate in un unico team multi-disciplinare. O almeno così dovrebbe sempre essere, stando agli studi condotti in quest'ambito che dimostrano come il paziente oncologico cervico cefalico, per la complessità della patologia e per le implicazioni funzionali, emotivo-relazionali e sociali connesse all'intervento clinico, necessita di una presa in carico multidisciplinare (Granell, 2012), che garantisca adeguate risposte ai molteplici problemi affrontati dal paziente durante l'intero decorso della malattia. Già l'ASHA nel 2002 affidava allo Speech Pathologist Language il compito di coordinare tale team. Attualmente il sistema americano prevede che logopedisti, terapisti occupazionali e fisioterapisti siano coinvolti nella gestione della disfagia limitatamente a quanto ammesso dalla loro formazione professionale e pratica clinica. Nel contesto organizzativo nord-americano sono le associazioni professionali (nel caso specifico l'A.S.H.A.) che verificano le abilità professionali dei propri iscritti e certificano la "qualifica" per eseguire determinati atti professionali. Nella gestione della disfagia orofaringea il "sanitario qualificato" è il logopedista, che mostra idoneo curriculum formativo e professionale (ASHA Medical Review Guidelines, 2004).

In Italia, nella proposta di Farneti, un lustro più tardi, il ruolo è invece affidato al Foniatra coadiuvato da un Logopedista che, grazie alle sue riconosciute competenze sulla fonazione, funzione indissolubilmente legata alla deglutizione, è invece riferimento per gli altri sanitari. Le figure professionali che accompagnano il paziente lungo tutta la sua degenza sono diverse, fornendo così una rete di servizi organizzata e codificata, sia per i pazienti sia per i loro familiari.

La valutazione logopedica pre-chirurgica

La valutazione logopedica della deglutizione nei pazienti con intervento programmato di laringectomia conservativa-ricostruttiva entra nel vivo già nella fase pre-chirurgica al fine di programmare, almeno in via generale, un protocollo terapeutico riabilitativo specifico. Lo studio preliminare parte per l'appunto dalla tipologia di intervento al quale sarà sottoposto il paziente, sulla base delle conoscenze già esplicate precedentemente, utile anche a preparare il paziente all'uso di determinate posture o manovre deglutorie. Segue una prima valutazione anamnestica utile alla conoscenza delle abitudini di vita, alimentari, socio-relazionali del paziente, nonché le notizie di possibili patologie pregresse sia di ordine generale che del distretto interessato dal trattamento chirurgico. Può, inoltre, essere utile anche una valutazione della funzione salivare che potrebbe essere compromessa da farmaci, fattori psicogeni o patologie neurologiche croniche. Una rapida valutazione anatomo-funzionale delle strutture e della capacità deglutoria è inoltre auspicabile allo scopo di individuare "lesioni preesistenti e/o associate, delle quali tenere conto nel successivo decorso post-chirurgico". In questa fase poi, la letteratura e la pratica clinica assegnano al logopedista anche l'importante compito di counseling pre-operatorio, momento che dovrebbe essere effettuato con il paziente e con i familiari. Nella pratica serve a:

- verificare le informazioni recepite dal paziente sulla diagnosi e sull'intervento chirurgico;
- valutare le maggiori criticità vissute dal paziente;
- informare ulteriormente il paziente sulle conseguenze funzionali dell'intervento relativamente alla comunicazione (voce, articolazione), respirazione e deglutizione, nonché sulle modalità e prospettive di miglioramento.

La partecipazione del logopedista al team multidisciplinare durante la fase prechirurgica non dovrebbe essere considerata come opzionale. Come alcuni studi suggeriscono esistono dati molto significativi che evidenziano decisamente migliori outcome in tutti quei pazienti che hanno intrapreso l'aspetto riabilitativo già in fase prechirurgica rispetto ad altri gruppi di controllo. Il cuore della riabilitazione della deglutizione resta comunque quello della valutazione in fase post-chirurgica. È in questo momento che il team si imbatte faccia a faccia con il fenomeno a cui cercare di porre rimedio. La valutazione è indispensabile per la programmazione e il monitoraggio di un adeguato trattamento riabilitativo che possa condurre al ripristino di una deglutizione funzionale. La metodica di indagine si articola in due momenti: clinico non strumentale e strumentale.

La valutazione clinica post-chirurgica

La valutazione clinica post-chirurgica del paziente disfagico si basa sulla cosiddetta "bedside examination" (Linee Guida FLI, 2007) – ad indicarne

la possibilità di esecuzione con paziente allettato – ovvero una valutazione clinica, non strumentale e standardizzata che permette di stabilire se il paziente presenta o meno disfagia e fornisce elementi sufficienti per stabilire il livello di alterazione della funzione deglutitoria e sua gravità. Tale valutazione deve avvalersi di specifici protocolli (Asha, 2001), supportati dall'osservazione non strutturata durante informale colloquio con il paziente, il tutto alla ricerca della semeiotica clinica della disfagia. Tra i numerosi tentativi di strutturare la valutazione clinica quali, ad esempio, il "Protocollo di Logemann" (Logemann, 1999), la "Scheda di valutazione foniatrica e logopedica del paziente disfagico adulto" (Travalca Cupillo-Castellini, 2001), il protocollo MASA 2002 (Mann Assessment of Swallowing Ability); ad oggi resta la più citata e completa versione modificata di Cot-Desharnais. Più immediato e di veloce applicazione invece il tradizionale protocollo di Logemann mutuabile dalle valutazioni sulle disfagie neurogene. è uno strumento relativamente poco costoso e a basso rischio, con un buon equilibrio tra sensibilità/specificità e generalizzabile a diverse popolazioni di pazienti. In ogni caso, tutti i modelli di valutazione, generalmente, si compongono di alcuni elementi fondamentali: anamnesi, osservazione, esame della deglutizione.

L'ANALISI DEI DATI ANAMNESTICI

Particolarmente orientata alla conoscenza di precedente disfagia, polmonite, non giustificata perdita di peso, stato respiratorio, e ogni condizione clinica che possa causare o contribuire alla disfagia (ASHA, 2004), serve principalmente a creare un quadro generale del paziente e della disfagia (Linee Guida FLI, 2007) attraverso la verifica della documentazione relativa all'intervento chirurgico (Ruoppolo-Schindler, 2011), con l'inventario delle strutture risparmiate. Tra i dati da raccogliere quelli che non possono assolutamente mancare negli esiti di disfagia post-chirurgica sono quelli relativi a:

- stato nutrizionale: peso prima e dopo l'intervento chirurgico;
- condizioni dell'apparato respiratorio: respirazione autonoma, dispnea, eventuali pregresse complicanze polmonari, come polmoniti ab ingestis, con una particolare attenzione al tipo di cannula tracheale e alla possibilità di chiusura in via istantanea, temporanea, provvisoria;
- stato di alimentazione in atto e abitudini alimentari personali e/o legate al gruppo etnico di appartenenza;
- attuale via di assunzione degli alimenti: se orale (autonoma o supervisionata con eventuali restrizioni per determinate consistenze) oppure enterale (SNG o PEG);
- terapia in atto: farmacologica, chemio o radioterapica;
- abitudini e caratteristiche premorbuse personali e socio-ambientali.

Questi dati sono tutti particolarmente importanti in funzione del recupero funzionale del paziente. Verranno pertanto approfonditi durante la trat-

tazione della riabilitazione. Vale ora invece spendere qualche parola in più circa la compresenza di chemio o radioterapia adiuvante in quanto influenzerebbe non poco il processo riabilitativo. Parecchi studi infatti (Topaloglu, 2012; Bergamini, 2011; Peponi, 2011; Molen, 2013; Pauloski, 2015) dimostrano statisticamente e chiaramente che la radioterapia post-chirurgica è il fattore più negativo rispetto agli outcome deglutitori. Negli ultimi vent'anni, c'è stato un incremento nell'utilizzo della radioterapia con o senza chemioterapia come modalità di trattamento primario per il cancro della testa e del collo.

Sebbene il primo obiettivo del trattamento sia la cura, un beneficio percepito di questa modalità è la conservazione degli organi della testa e del collo, con la sottostante assunzione che la salvaguardia della struttura avrà come effetto la conservazione della funzione. L'attuale letteratura sulla funzione deglutitoria in pazienti trattati con la radioterapia, con o senza chemioterapia per il cancro della testa e del collo, indica che, nonostante la conservazione delle strutture della testa e del collo, la funzione deglutitoria non è mantenuta ai normali livelli dopo il trattamento.

I pazienti possono verificare anomalie funzionali significative durante il completamento del primo anno di trattamento. I disturbi della motilità delle strutture coinvolte nella deglutizione, riportati a frequenze superiori al 50% per i pazienti trattati con chemioterapia in vari siti della testa e del collo, includono ridotto movimento antero-posteriore della lingua e della forza della lingua, ridotta retrazione della base della lingua, aumento del residuo orale, aumento della durata della chiusura velofaringea, ridotto ribaltamento dell'epiglottide, rallentamento o riduzione dell'elevazione laringea, compromissione del muscolo costrittore del faringe, aumento del residuo faringeo, ritardata deglutizione faringea e ritardata chiusura del vestibolo faringeo.

L'OSSERVAZIONE

La prima parte dell'osservazione è incentrata su un attento studio dei pre-requisiti della deglutizione. Vengono pertanto valutati i presupposti cognitivi e attenzionali (stato di coscienza, vigilanza, attenzione, comprensione di ordini semplici, memoria a breve termine) e il livello emotivo-relazionale (in particolare livello d'umore dopo l'intervento chirurgico e le residue menomazioni estetico-funzionali e modalità comportamentali, comprese le caratteristiche della personalità e il livello di collaborazione). Si osservano inoltre il grado di controllo posturale, l'efficienza comunicativa, (Linee Guida FLI, 2007) e soprattutto le condizioni della ferita chirurgica e i dati di eventuale radioterapia. Tutti questi aspetti sono utili anche per verificare la disponibilità alla collaborazione del paziente e il suo grado di consapevolezza del disturbo deglutitorio. L'assunzione del cibo, infatti, corrisponde ad un atto volontario e significativo simbolicamente, in cui fattori come la capacità di portare il cibo alla bocca, la consapevolezza e l'accettazione ad alimentarsi per via orale possono inficiare la valutazione o peggiorare

una situazione normale o quasi sotto il profilo strettamente funzionale. (Gonella,1990). L'osservazione procede poi con una sequenza di prove di valutazione clinica rigidamente standardizzate in check-list e protocolli di cui si è già menzionato. Nel dettaglio si andrà a valutare la morfo-dinamica delle strutture deglutitorie, la funzionalità dell'innervazione, le prassie, la sensibilità e i riflessi. L'esame diretto comprende, inoltre, l'osservazione dell'igiene del cavo orale, del controllo delle secrezioni orali (eventuale scialorrea) e delle caratteristiche della dentizione o presenza di protesi dentarie. Da non dimenticare la valutazione del controllo muscolare del capo in movimenti di flessione, estensione e rotazione, utile per l'eventuale assunzione di posture compensatorie durante il training deglutitorio.

VALUTAZIONE PRESUPPOSTI PERCETTIVI E PRASSICI

È in ogni caso sempre da tenere in debita considerazione gli eventuali gravi deficit visivi o uditivi o eventuale presenza di neglect (Ruoppolo-Schindler, 2011). In questa fase bisogna, inoltre, escludere la presenza di aprassia, sebbene si tratti di un problema molto più raro nei pazienti post-chirurgici rispetto ai disfagici neurologici. È sufficiente comunque un comune test sulla aprassia bucco-facciale come, ad esempio, la versione De Renzi, Pieczuro, Vignolo, Test aprassia (BF, 1966).

ESAME DELLA SENSIBILITÀ

La capacità sensitiva risulta indispensabile per un buon controllo deglutitorio, pertanto vengono esplorate la sensibilità superficiale e profonda della cute peri-buccale e la sensibilità superficiale, profonda e termica di labbra, lingua e regione palatale (Ruoppolo-Schindler, 2011).

RIFLESSI

1. *Tosse*: primo fra tutti ad essere valutato, la sua presenza è condizione essenziale per procedere ai test di deglutizione e alle prove di alimentazione. Nella valutazione della tosse, dunque, si chiede al paziente di tossire o si osservano eventuali colpi riflessi, tenendo conto delle strutture muscolari in gioco che, se intaccate dall'intervento chirurgico, possono indebolire l'efficacia della tosse stessa. La presenza di tosse riflessa e la sua efficacia verranno in ogni caso verificate durante l'esame fibrolaringoscopico o le prove con alimenti.
2. *Deglutizione*: riflesso deglutitorio. La rilevazione della qualità dell'atto richiede in ogni caso l'esame strumentale.
3. *Vomito*: È di scarso rilievo nella valutazione funzionale (Ruoppolo-Schindler, 2011).
4. *Riflessi patologici*: abbastanza rari nei i pazienti post-chirurgici.

I TEST DELLA DEGLUTIZIONE

Per completare una valutazione bedside soprattutto in tutti quei casi in cui non sia possibile l'esame strumentale e in presenza di cannule tracheali

in cui l'aspirato fuoriuscito dallo stoma è ben visibile risultano utili i water swallowing test, (la loro sensibilità è assolutamente insufficiente – Lim, 2001), sebbene non siano dirimenti nell'individuazione di un'aspirazione silente, in genere sono comunque tutti mirati alla provocazione dei sintomi e segni della disfagia tra i quali ricordiamo la tosse, in primis, ma anche senso di soffocamento, voce umida e/o gorgogliante. Si basano tutti sull'assunzione di acqua per il basso rischio che le si attribuisce nel provocare polmonite ab ingestis. Le quantità e le modalità di somministrazione variano tra i vari test (Gordon, 1987; De Pippo, 1992; Lim, 2001) Sono in ogni caso propedeutici a qualsiasi somministrazione di alimenti e bevande per via orale allo scopo di prevenire i sintomi di disfagia e ridurre i rischi (Linee Guida FLI, 2007). Dal 2003 è in uso anche il MWST (Modified Water Swallowing Test) in cui, per evitare aspirazione pre-deglutitoria, vengono posizionati, con una siringa, 3 ml di acqua direttamente sul pavimento della bocca.

Vi sono infine anche alcune metodiche alternative come la rilevazione combinata dei sintomi durante il test del bolo d'acqua con la misurazione dell'ossimetria transcutanea che, secondo alcuni autori, aumenterebbe la sensibilità del test: una caduta maggiore del 2% di O_2 sarebbe da considerarsi significativa (Lim, 2001). In realtà, la validità di questa ipotesi è ancora molto discussa e controversa. C'è infatti tutto un filone di altri studi che invalidano la potenzialità predittiva di questa metodica (Sellars, 1998; Wang, 2005). Tra le altre metodiche alternative da citare anche l'auscultazione cervicale. Come ampiamente dimostrato la valutazione non strumentale da sola non è in grado di escludere con la massima certezza eventuale disfagia. E ciò vale ancor di più negli esiti chirurgici di laringectomia conservativa-ricostruttiva in quanto la valutazione funzionale "è scarsamente attendibile [proprio] nello studio della fase faringea". Questo perché nonostante i grandi passi avanti della semiologia, esplicitare con sicurezza la presenza di un'aspirazione silente resta ancora un obiettivo importante per la ricerca. Basti pensare che in alcuni studi specifici (Lim, 2001) era sfuggito ad una accurata bedside examination ben il 40% di aspirazioni silenziose di un campione già verificati all'esame strumentale. Una prima svolta contro questa tendenza sembra essere cominciata con la proposta (Wakasugi, 2008) di associare al MSWT un test di provocazione della tosse con acido citrico e soluzione fisiologica per individuare gli aspiratori silenti. Il punto debole di questa valutazione è stato per anni sia la pesantezza e il costo dell'attrezzatura che l'ingente stress fisico a cui veniva sottoposto il paziente (si attendeva fino al 5° colpo di tosse), lungi dalle indicazioni di semplicità, brevità e mininvasività suggerite da Logemann. A questo studio tuttavia il merito di aver indicato una via percorribile che ha portato proprio di recente una versione molto semplificata di questo test. Si tratta del SCT (Simplified Cough Test for Screening Silent Aspiration) messo a punto nel 2012 da Sato et al. che ha raggiunto valori di sensibilità e specificità per l'individuazione dell'aspirazione silente

rispettivamente dell'87 e 89 per cento. Attraverso un piccolo nebulizzatore portatile viene fatto inalare al paziente un composto di acido citrico e soluzione fisiologica fino al primo colpo di tosse o per un massimo di 30 secondi. Lo studio si basa sull'azione irritante dell'inalato. Inoltre questo studio se da una parte ha dimostrato tutta la sua utilità per rilevare l'aspirazione silente, dall'altra non è in grado di rivelare la profondità o la quantità di aspirazione. D'altra parte i meccanismi di stimolazione delle vie aeree da parte del cibo è sostanzialmente differente da quelli dell'acido citrico, così come il controllo nervoso della tosse cambia a seconda se ad essere stimolata è la laringe oppure le basse vie aeree. (Aviv, 2000; Langmore, 1991; Leder, 2000).

L'autovalutazione post-chirurgica

L'autovalutazione scaturisce da una moderna visione della medicina non più incentrata sulla patologia bensì sullo stato di salute del malato inteso (ICF-WHO, 2001) come un concetto multidimensionale che si identifica con uno stato di benessere fisico, mentale e sociale. In questo senso gli strumenti di autovalutazione in deglutologia sono essenziali per l'accesso ad informazioni sul livello di handicap del paziente che gli esami clinici non possono evidenziare. Servono quindi ad assumere il punto di vista del malato: a parità, infatti, di impairment (livello di menomazione definito dall'esame non strumentale) e di disability (livello di disabilità definito dall'esame strumentale), le restrizioni, le limitazioni e la diminuzione della qualità della vita (QOL) possono essere percepite in maniera enormemente diversa fra due individui. In particolare, ciò appare ancor più vero se si tiene conto del compito di counseling del logopedista in fase post-chirurgica che, in questa prospettiva, è obbligato a considerare la soddisfazione del paziente tra gli outcomes del trattamento. Anzi, il grado di tale soddisfazione è "uno dei parametri più importanti del successo di un trattamento, forse più dei parametri oggettivi". A tal fine vengono usate numerosissime scale e questionari dalle solide proprietà psicometriche che si differenziano per numero e tipo di obiettivi dell'indagine: MDADI (Multi Dimensional Anderson Dysphagia Inventory) (Chen, 2001) questionario affidabile di autovalutazione validato in italiano (Schindler, 2008) ed inoltre lo SWAL QOL standardizzato in Italia recentemente (Ginocchio, 2016) particolarmente indicati per i pazienti affetti da disfagia oro-faringea secondaria ad intervento chirurgico del distretto cervico-cefalico e/o radioterapia e/o chemioterapia.

RIMEDIAZIONE E RIABILITAZIONE

Gli interventi che prevedono l'asportazione di strutture coinvolte nella funzione sfinterica della laringe sono quelli associati ai maggiori problemi di disfagia post-operatoria, ma anche quelli maggiormente sensibili alla

rimediazione e alla riabilitazione. Innanzitutto è bene chiarire il significato di questi due termini. La rimediazione, in ambito sanitario, da una parte ha certamente il significato del porre “rimedio” ad una situazione difficile. Sono rimedi i compensi, le manovre e le strategie alimentari che ovviano ai vari deficit. Tuttavia il termine rimediazione assume anche un'altra non meno importante valenza derivante dal suo significato originale. Tale termine venne infatti introdotto come neologismo da Bolter e Grusin per definire la rappresentazione di un mass medium in un altro. L'intuizione originale fu del noto mass mediologo Marshall Mc Luhan che descrisse questo processo come il riadattamento dei contenuti di un vecchio medium in un altro più nuovo. Mutuando il termine nel nostro specifico ambito è immediata la deduzione: rimediazione come il riadattamento di una vecchia funzione – la deglutizione è una delle funzioni filogeneticamente più primitive – in una nuova struttura, la neolaringe. Contemporaneamente alla rimediazione si affianca il trattamento riabilitativo di una funzione che il paziente possedeva già prima dell'intervento. La neolaringe, sebbene sia, nell'immediato post-operatorio, già di per sé autonoma e dotata di movimenti, recupererà tutte le sue funzioni solo dopo un certo periodo di adattamento. La riabilitazione logopedica è pertanto finalizzata a guidare, riorganizzare e accelerare questo adattamento, riducendo i rischi di complicanze post-operatorie connesse al deficit funzionale, come la comparsa di compensi errati o antieconomici, e diminuendo i tempi di degenza. Il protocollo terapeutico mirerà a compensare le disabilità del paziente emerse durante la valutazione foniatrica e logopedica attraverso un percorso riabilitativo personalizzato. È molto importante che alle sedute partecipi e venga istruito tutto l'entourage familiare ed assistenziale del paziente. L'obiettivo specifico sarà, invece, quello di un tempo di transito orofaringeo del bolo inferiore ai dieci secondi con aspirazione nulla e minimi residui alimentari nella cavità orale ed in faringe, partendo dalle azioni-valutazioni preliminari che garantiscano, nell'immediato post-operatorio, le funzioni vitali del paziente: la respirazione, ovvero la gestione della cannula tracheale, e l'alimentazione, con riferimento alle vie nutritive artificiali da associare al training deglutitorio.

L'intervento aspecifico

Come più volte ribadito l'iter riabilitativo deve privilegiare sin dall'immediato il recupero funzionale delle strutture residue non solo per quanto fin qui esplicitato, ma anche per abituare il SNC del paziente alla nuova statica e dinamica oro-faringea. Come accennato nella parte inerente la neurofisiologia, l'intervento aspecifico faciliterà una rielaborazione a livello dei centri nervosi del nuovo schema corporeo che, attraverso le nuove afferenze e il diverso feed-back, consentirà l'impiego di prassie vicarianti e compensatorie (Fiorella, 1998). Poiché in questa fase del trattamento gli organi fonoarticolatori implicati nella deglutizione da mobilitare ed esercitare sono diversi a seconda variante chirurgica effettuata va da sé, la

necessità di un trattamento fortemente personalizzato che dipende dallo scopo della riabilitazione. Nelle laringectomie conservative-ricostruttive lo scopo principale resta la protezione delle vie aeree da eventuali aspirazioni o penetrazioni. Per questo motivo le strutture residue che si vanno a stimolare sono proprio quelle che partecipano al meccanismo compensatorio di chiusura della neolaringe. A meno di eventuali altri deficit o di accertata penetrazione o aspirazione pre-deglutitoria, non sono contemplati nel trattamento tutto il repertorio di esercizi per la motilità del vocal tract (linguale, labiale, masticatoria o velo faringea) eccezion fatta per il potenziamento della retropulsione linguale sempre imprescindibile, data la funzione sfinterica della base lingua nella parte anteriore della neoglottide. Altri esercizi di mobilizzazione in questa fase sono previsti per i muscoli crico-aritenoidei laterali e posteriori residui, nonché su tutto il complesso residuo del blocco io-glosso-laringeo al fine di una suo più efficace movimento antero-superiore. In realtà l'aspetto sensitivo-sensoriale è stato scarsamente trattato in letteratura nonostante giochi un ruolo fondamentale nel recupero di una deglutizione funzionale. In particolare, come dimostrato da recenti lavori, la sensibilità nei pazienti che hanno subito interventi di laringectomia parziale è comunemente ridotta al punto di annullare o ritardare decisamente il riflesso di adduzione laringeo (LAR) con conseguente compromissione della difesa delle vie aeree. Tutta la sensibilità della regione, a partenza dai tre nervi cranici (V, IX, X) gioca un ruolo determinante non solo nel "triggering" del riflesso faringeo di deglutizione ma anche nella difesa delle vie aeree. In particolare è la branca interna del nervo laringeo superiore il ramo afferente del circuito del LAR regolato a livello del nucleo del tratto solitario nel tronco cerebrale (Jafari, 2003; Olthoff, 2007). Ed è per questo motivo che durante tutta la riabilitazione l'ausilio della FEES con il test della sensibilità è da considerarsi praticamente obbligatorio (Ruoppolo-Schindler, 2011). Tra l'altro gli esercizi di stimolazione con specchietto laringeo proposti da Hamdy et al., trovano scarsa applicazione in pazienti poco collaboranti e nei soggetti più anziani, laddove i *trigger point* della deglutizione tendono a spostarsi posteriormente verso le vallecole per una fisiologica riduzione della sensibilità. Alle stimolazioni tattili e termiche, quindi, conviene sempre aggiungere anche una stimolazione chimica tramite somministrazione di liquidi gasati a bassa temperatura (Bulow, 2003). Un ulteriore aspetto che non si può tralasciare soprattutto durante le prime fasi dell'approccio riabilitativo è il cosiddetto fenomeno "phantom larynx" (laringe fantasma) ovvero la falsa percezione di una laringe intatta (Prashant, 2013). Nonostante sia maggiormente evidente nelle false percezioni di respirazione nasale nei laringectomizzati totali, il fenomeno esiste anche nelle laringectomie ricostruttive, crea ansia nel paziente e condiziona i tempi di riabilitazione. A completamento dell'esame degli interventi di recupero della motilità, forza, e coordinazione delle strutture residue, vanno annoverate infine due tecniche che molti autori includono nelle manovre deglutitorie. A

nostro avviso, poiché non costituiscono azioni compensatorie messe in atto durante atti deglutitori, bensì semplici esercizi di rinforzo di ciò che residua, vanno inserite nella “cassetta” degli interventi aspecifici. Si tratta della manovre di Masako e Shaker.

La prima è utilizzata in caso di deficit di contrazione dei costrittori faringei (Masako-Logemann, 1996); la seconda stimola la muscolatura sopraioidea (Shaker, 2002), in particolare il miloioideo, il genioioideo e il digastrico, nei casi di deficit di innalzamento del massiccio io-laringeo o, come nel nostro caso, di quel che rimane. Tale esercizio aumenta l'anteriorizzazione della laringe, il diametro antero-posteriore e l'area trasversale dell'apertura cricofaringea. Infine, nonostante sono poche le evidenze che ne dimostrano l'efficacia, vale una citazione anche l'esercizio di deglutizione forzata (Logemann, 1998) finalizzato al potenziamento dei movimenti di propulsione del base lingua e allo svuotamento delle vallecole (Amitrano-Borghini, 2011). Può essere comunque opportunamente utilizzata con quei pazienti che presentino ipomobilità linguale, ridotta contrazione faringea, ridotta elevazione laringea, ridotta chiusura del vestibolo laringeo e disturbi della motilità crico-faringea.

L'intervento specifico

È il training deglutitorio vero e proprio in un setting riabilitativo adeguato, privo di distrazioni per il paziente, munito di tutti gli ausili, primo fra tutti l'aspiratore. Di regola ha inizio tra il 5° e 7° giorno dall'intervento, previa istruzione del paziente circa la coordinazione respirazione e deglutizione secondo una modalità facilitante, prima a secco e poi via via in base alle strategie alimentari più opportune: il soggetto seduto deve compiere un'inspirazione nasale breve, rimanere in apnea, deglutire spingendo in modo esagerato la lingua verso il palato duro il più indietro possibile e mantenere questa contrazione per qualche secondo anche dopo l'avvenuta deglutizione, rilasciando infine l'aria dalla bocca bruscamente, per permettere l'espulsione di eventuali frammenti di cibo fermi nella neo-laringe. Il prolungamento volontario della fase di contrazione faringea permette di compensare il disincronismo tra l'arrivo del bolo e l'apertura della bocca dell'esofago, causate dall'accorciamento chirurgico del tratto ipofaringeo.

STRATEGIE ALIMENTARI

La scelta della consistenza alimentare dipende principalmente dal livello di disfagia del paziente. Tale livello può essere individuato dal logopedista per mezzo di apposite scale standardizzate appositamente predisposte. Tra quelle più utilizzate sono la scala di deglutizione ASHA-NOMS (National Outcomes Measurement System) per le valutazioni non strumentali e la DOSS (Dysphagia Outcomes and Severity Scale) per quelle strumentali. Si tratta di strumenti multidimensionali che assegnano entrambi un punteggio compreso tra 1 (impossibilità a deglutire per bocca qualsiasi cosa

in modo sicuro) e 7 (abilità di alimentarsi in modo autonomo) tenendo conto sia il grado di supervisione richiesto sia il livello dietetico più idoneo. In uno studio multicentrico, Schindler et al. hanno trovato che, nella maggior parte delle strutture coinvolte, la media del livello del disturbo deglutitorio alla scala ASHA NOMS era tra 2,5 e 3, al momento della segnalazione, e tra il 3,7 e 4,5 alla fine del trattamento, il che significa passare da un'alimentazione via sonda a quella per os.

POSTURE FACILITANTI

In questa fase è insostituibile, come già detto, l'ausilio della fibrolaringoscopia con test della deglutizione e della sensibilità e, quindi, di una stretta collaborazione tra il foniatra e il logopedista. Le posture facilitanti si basano sul cambiamento della posizione del capo rispetto al collo e alla linea mediana così da influenzare il transito del bolo e perciò compensare gli specifici deficit funzionali. Avremo pertanto, in linea di massima, specifiche posture che determinano specifiche modificazioni anatomiche della regione per specifici deficit e segni clinici. È altrettanto ovvio che nella pratica clinica le cose non sono così semplici o scontate. Spesso si dovrà ricorrere a più interventi, in sequenza o contemporaneamente, per ottenere i risultati auspicati in base al caso specifico. Nella pratica clinica la riabilitazione della disfagia post-chirurgica in interventi di laringectomia conservativa-ricostruttiva utilizza, in realtà, più frequentemente l'associazione della postura a capo flesso anteriormente quelle a capo ruotato o flesso.

Capo flesso anteriormente

La maggiore curvatura del vocal tract ottenuta in questa posizione, non solo rallenta la progressione del bolo, ovviando ai probabili – già visti – ritardi d'innescio del riflesso deglutitorio per l'alterata sensibilità ma, spostando posteriormente la base della lingua e l'eventuale epiglottide, assicura una maggior efficienza sfinterica della neolaringe (Welch, 1993). Gli effetti della posizione del capo con il mento quasi adeso allo sterno, possono essere potenziati da un'azione contraria di estensione all'indietro del capo contro resistenza. Il rationale principale per l'uso della postura è comunque dato dalla presenza di un ritardo dell'innescio deglutitorio, tuttavia sono diversi altri gli usi per i quali può essere raccomandato. È il caso, ad esempio, di penetrazione o aspirazione pre-deglutitoria che può verificarsi negli allargamenti chirurgici alla base lingua e, in genere, quando la sensibilità del cavo orale è alterata, come avviene appunto nell'immediato post-chirurgico. È controindicata nei casi in cui ai deficit sia associata una ridotta peristalsi faringea, in quanto questa posizione del capo, riducendo ulteriormente la contrazione dei costrittori del faringe, causerebbe un aumento del rischio di ristagni faringei e conseguenti cadute post-deglutitorie. Sono moltissimi i modi con cui la letteratura denomina questa postura, rivelando uno scarso accordo internazionale sulle istruzioni e sulla terminologia anche tra gli addetti ai lavori (Okada, 2007).

Nella sostanza però è stata recentemente validata l'efficacia compensatoria della postura nella prevenzione dei fenomeni di aspirazione (Anderson, 2014). Efficacia compensatoria ma non riabilitativa come dimostra lo stesso studio: durante la deglutizione a capo flesso anteriormente è stato dimostrato un aumento del tempo di chiusura del vestibolo laringeo (LVC) stabile fino a 30 atti deglutitori consecutivi; lo stesso parametro però ritornava ai valori precedenti non appena i pazienti tornavano con la posizione neutrale del capo. Il dibattito sull'efficacia della postura tuttavia è ancora tenuto aperto da studi altrettanto recenti come, ad esempio, quello di Yun Ra et al., in cui è stata calcolata una riduzione od eliminazione dell'aspirazione solo nel 19,6% del campione di 97 pazienti, variamente disfagici, che utilizzavano il capo flesso anteriormente durante atti deglutitori monitorati con la VFSS. Tra i fattori che secondo questo lavoro favorirebbero l'efficacia della postura ci sarebbero: il sesso femminile, l'assenza di ristagni nei seni piriformi ed una precisa angolazione della flessione del collo calcolata a 17,5°.

Capo ruotato lateralmente

Eseguito se si vuole escludere un seno piriforme ed allargare quello controlaterale. La rotazione infatti avviene omolateralmente al lato lesa o, nel caso, omolateralmente al ristagno faringeo unilaterale rilevato dall'indagine strumentale (Schindler, 2009). In questo modo il bolo viene convogliato verso l'emifaringe più funzionale. Gli effetti della tecnica possono essere potenziati da una pressione estrinseca in senso latero-mediale, dal lato lesa, sulla cartilagine tiroide residua. È chiaramente molto usato nelle laringectomie ricostruttive con resezione di un'aritenoidite ma anche nei casi di ridotta apertura del LES, in quanto la cartilagine cricoide viene allontanata dalla parete posteriore del faringe e mantenuta maggiormente in quella posizione.

Capo flesso lateralmente

È il razionale opposto alla postura precedente e quindi trova uguali indicazioni. Allo stesso tempo può essere definita l'alternativa al capo ruotato nei casi in cui la progressione del bolo presenta alterazioni già dal cavo orale. La differenza principale è che il capo viene infatti fatto flettere dalla parte del lato più preservato dall'intervento chirurgico in modo che il bolo scivoli per gravità in quella direzione. Per lo stesso motivo viene utilizzato controlateralmente ad eventuale ristagno faringeo unilaterale rilevato dalla FEES.

MANOVRE DI DIFESA DELLE VIE AEREE

Si tratta, di impostare sequenze prassiche non fisiologiche attraverso tappe intermedie di rilassamento e revisione delle apnee, eventualmente ricorrendo anche a tecniche di feedback visivo. Come per le posture alle quali vengono associate, anche per le manovre esistono razionali semi-

ologici che ne giustificano l'utilizzo. A questi vanno associati, in base ai casi, le informazioni precise sulla resezione chirurgica e, come nel caso delle posture, da un obbligatorio esame strumentale durante la loro esecuzione. Solo così si potranno differenziare segni di penetrazione perdegglutitoria che faranno optare per una deglutizione sovraglottica da segni di aspirazione sempre perdegglutitoria per i quali, invece, è preferibile una manovra di deglutizione super-sovraglottica. È evidente che i termini aspirazione e penetrazione, nel caso di laringectomie ricostruttive, sono da riferirsi in relazione al piano della neoglottide. In sintesi, la manovra super-sovraglottica prevede un livello di protezione in più rispetto alla sovraglottica dato dall'inclinazione anteriore dell'aritenoidi/i contro l'epiglottide o la base lingua. La presenza di un ristagno retro-cricoideo richiederà, di contro, una manovra di Mendelshon. È stato documentato un ruolo della manovra di Mendelshon nell'allungare e rinforzare la contrazione faringea e della durata della tenuta pressoria del velofaringe ma allo stesso tempo non aumenta la durata dell'apertura del SES ma ne riduce la pressione (Boden, 2006; Hoffman, 2012). Altri studi (Pearson, 2013) hanno inoltre documentato un impegno dei mm. sopraioidi, longitudinali e genioioidi durante la Mendelshon.

IL RECUPERO FONATORIO E DEGLUTITORIO: DUE ASPETTI CONCOMITANTI

La riabilitazione della deglutizione con esercizi fonatori viene spesso attuata per migliorare la funzione, tuttavia, la meccanica sottostante di molti di questi esercizi non è stata completamente esplorata. Due esempi di questi esercizi sono il falsetto e la manovra di compressione della faringe. Il falsetto, descritto da Logemann 1977, è stato suggerito come un esercizio per raggiungere l'elevazione laringea perché la "laringe si eleva quasi quanto fa durante la deglutizione". Una nuova tecnica riabilitativa che utilizza il falsetto, la Effort Pitch Glide (EPG) (Mioloro, 2014) tale procedura rapida in grado di reclutare facilmente muscoli coinvolti nella deglutizione. Questa procedura, deriva dall'associazione del falsetto e del Pharyngeal Squeezing Maneuver (PSM). Il PSM è una tecnica utilizzata nell'ambiente clinico con l'obiettivo di migliorare la resistenza del faringe, contrazione dei costrittori faringei, producendo un forte suono "ee" (Bastian, 1993; Fuller, 2009). Il falsetto è proposto associato ad un glissato e alla PSM chiamata perciò chiamato (EPG). In uno studio di Malandraki et al. 2011, è stato documentato come un aumento del pitch in falsetto associato alla PSM, è in grado di prevedere il risultato della Penetration Aspiration Scale (PAS) e una sensibile riduzione dei residui faringei. Il PSM e il falsetto sono due esempi di tecniche che sono considerate esercizi nonswallow. Sebbene i principi di addestramento alle forze sottolineano la specificità delle attività, vale a dire che l'esercizio è

simile alla fisiologia della deglutizione, esistono diversi esercizi che hanno rivelato una funzione migliorativa che non è considerata specifica per i compiti, inclusi il trattamento sonoro Lee Silverman e l'esercizio Shaker. Ma a nostro avviso ciò dimostra il principio di plasticità neurale, noto come *transfert*, in cui i miglioramenti di funzione da un tipo di modalità possono anche facilitare l'acquisizione di funzioni simili (Kleim & Jones, 2008).

EFFICACIA TEMPI E OBIETTIVI DELLA RIABILITAZIONE

Sebbene non esistano evidenze scientifiche che dimostrino l'efficacia clinica della riabilitazione della disfagia post-chirurgica, nella pratica clinica mondiale l'intervento logopedico è considerato necessario. È di fatto impossibile un unico studio sistematico dell'efficacia della riabilitazione alla luce delle numerosissime variabili in gioco in ogni singolo caso: la resezione e la ricostruzione chirurgica, le condizioni psicologiche conseguenti alla menomazione, la soglia del dolore, le capacità cognitive, l'intelligenza deglutitoria, il contesto relazionale, le complicanze.

Non di meno però, numerosi sono i risultati di studi e review che, analizzando selezionati gruppi di casi clinici e altri lavori, hanno dimostrato l'importanza e la necessità della riabilitazione logopedica al fine di accorciare i tempi di degenza e migliorare la qualità della vita (Kelchne-Klaben, 2014; Granell, 2012; Raber-Durlacher, 2011; Samlan-Webster, 2002). Altri studi hanno invece già da tempo confermato l'efficacia della precocità dell'intervento riabilitativo post-chirurgico al fine di evitare anchilosi o compensi errati, mantenere il trofismo e la motilità delle strutture coinvolte (Monziols, 1995; Bergamini, 1992).

Particolarmente interessante lo studio italiano di Solazzo et al. che hanno misurato con la videofluoromanometria l'efficacia delle singole posture di compenso su un campione di 320 pazienti disfagici tra cui anche post chirurgici. Le principali posture di compenso sembrano poter garantire all'88% del campione analizzato un transito corretto del bolo.

Degna di nota ai fini del presente lavoro l'analisi funzionale – condotta al MD Anderson Cancer Center di Houston (lo stesso che ha elaborato il test di autovalutazione citato) da Lewin et al. – della deglutizione in pazienti sottoposti a laringectomia sopracricoidea. Lo studio in sintesi dimostra l'efficacia della riabilitazione attraverso l'analisi della videofluoscopia con bario modificato durante l'attuazione delle manovre e posture di compenso in cui l'aspirazione è eliminata o ridotta quasi nel 90% dei casi.

Come non esistono studi specifici sull'efficacia della terapia di conseguenza non esistono protocolli specifici né consenso unanime sui tempi, intensità e modalità dei trattamenti (Krisciunas, 2012). Esistono piuttosto tutta una serie di indicazioni, strumenti e principi generali a cui il logopedista può attingere e attenersi durante tutta la gestione riabilitativa del paziente post-chirurgico. L'obiettivo resta sempre lo stesso: gui-

dare, organizzare, automatizzare la deglutizione funzionale secondo lo schema previsto dalla ricostruzione chirurgica della neolaringe, riducendo al minimo le complicanze post-operatorie connesse al deficit funzionale. Da quanto premesso è evidente la necessità di un percorso riabilitativo strettamente personalizzato che tenga conto, non solo di tutte le variabili emerse durante la valutazione e il confronto con il team, ma soprattutto dello studio accurato, possibilmente strumentale, della funzionalità deglutitoria post-chirurgica.



Bibliografia

- American Speech-Language-Hearing Ass. Knowledge and skills needed by speech language pathologists providing services to individuals with swallowing and/or feeding disorders. *ASHA* 2002;22:81-88.
 - ASHA (NOMS): Adult Speech-Language Pathology User's Guide, 2003.
 - Cavalot A, Ricci E, Schindler A, Roggero N, Albera R, Utari C, Cortesina G. The importance of preoperative swallowing therapy in subtotal laryngectomies in Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Jun;140(6):822-5. Epub 2009 Apr 5.
 - Caryn easterling years of dysphagia rehabilitation: what have we done, what are we doing, and where are we going? *Dysphagia*. January 2017.
 - Clarke P. Speech and swallow rehabilitation in head and neck cancer: United Kingdom national Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May.
 - De Vincentis M, Ruoppolo G, Simonelli M, Calcagno P, Gallo A. Disfagia in esiti di chirurgia cervico-cefalica. In: Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A. *Deglutologia* Torino: Omega Edizioni; 2011. pp 461-470.
 - Dwivedi RC, et al. Validation of the Swallow Questionnaire (SSQ) in a cohort of head and neck cancer patient. *Oral Oncology Elsevier*. 2010.
 - Dwivedi RC, et al. Evaluation of swallowing by Sydey Swallow Questionnaire (SSQ) in Oral and... *Dysphagia*. 2011 march.
 - Farneti D, Consolmagno D. Il centro deglutizione: rationale per una gestione multidisciplinare. *ACTA Otorhinolaryngologica italiana*. 2007;27:200-207.
 - Govender R, et al. Development and preliminary validation of a patient – reported outcome measure for swallowing after total laryngectomy. *SOAL questionnaire Clical Otolaryngol* 2012.
 - Granell J, Garrido L, Millas T, Gutierrez-Fonseca R, Management of oropharyngeal dysphagia in laryngeal and hypopharyngeal cancer. Review article. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:157630.
 - Hamdy S, Jilani S, Prince V, Parkerc, Hall N, POWER M. Modulation of human swallowing behavior by thermal and chemical stimulation in health and after brain injury, *Neurogastroenterol. Motil*. 2003;15:69-77.
 - Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Mc Connel FM, et al. Speech and swallow function after tonsil/base of tongue resection with primary closure. *J Speech Hear Res*. 1993;36:918.
 - Logemann JA. *Evaluation and treatment of swallowing disorders*, 2nd ed. Austin: Pro-Ed; 1998.
 - Mozzanica, et al. Dysphagia screening in subacute settings using the italian version of the Royal Brisbane and Women's Hospital (I-RBWH) dysphagia screening tool *Acta Otorhinolryngol Ital*. 2017;37-25-31.
 - Neubauer PD. The yale pharyngeal residue severity rating scale: an anatomically deined and image-based tool. *Dysphagia*. 2015;30:521-528.
 - O'Neil KH, et al. Dysphagia outcomes and severity scale. *Dysphagia*. 1999;14:139-145.
 - Pauloski BR. Comparison of swallowing function after IMRT and conventional radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2015 december.
 - Ruoppolo G, Schindler A. Valutazione clinica non strumentale nell'adulto e nell'anziano. In: Ruoppolo G, Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A. *Deglutologia*. Omega Ed. 2011.
-

- Sato M, Tohara H, Iida T, Wada S. Simplified cough test for screening silent aspiration. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93:1982-6.
 - Schindler A, Ginocchio D, Peri A, Ottaviani F. FEESST in rehabilitation of dysphagia after partial laryngectomy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2010;119(2):71-76.
 - Schindler A, Vincon E, Grosso E, Miletto AM, Di Rosa R, Schindler O. Rehabilitative management of oropharyngeal dysphagia in acute care settings: data from a large Italian teaching hospital. *Dysphagia.* 2008 Sep;23(3):230-6.
 - Solazzo A, et al. Investigation of compensatory postures with videofluoromanometry in dysphagia patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18(23):2973-2978.
 - Tohara H, et al. Three tests for predicting aspiration without videofluorography. *Dysphagia.* 2008;23:364-70.
 - Yun Ra J, et al. Chin tuck for prevention of aspiration: effectiveness and appropriate posture, *Dysphagia.* Springer Ed; July 2014,
 - William G, et al. Evaluating swallowing muscles essential for hyolaryngeal elevation by using muscle functional magnetic resonance imaging, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 March.
 - URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i23/2973.htm>
 - URL: <http://www.nfosd.org>
 - URL: <http://www.iddsi.org>
-
-

IL PROTOCOLLO DI RECUPERO ONCOLOGICO E RADIOTERAPICO

A. ERRICO, A. CRISTOFANO,
C. MALCANGI, M. BRANDI, S. BAMBACE

Il tumore della laringe glottica rappresenta il 60-65% dei tumori laringei, seguito da quello della laringe sovraglottica (30-35%) e sottoglottica (5%). Il tumore glottico si presenta spesso in fase iniziale per cui l'intento è curativo nel 80-90% dei casi. La diffusione linfonodale è rara per la scarsa rete linfatica ma, se presente, influenza negativamente la prognosi. Il tumore sovraglottico al contrario si manifesta in stadio spesso avanzato con coinvolgimento linfonodale loco-regionale in più del 50% dei casi e prognosi più severa.

Nelle neoplasie della laringe la recidiva loco-regionale rappresenta una eventualità non infrequente.

In letteratura sono riportati tassi di ripresa locale di malattia del 5-13% per i tumori laringei in stadio T1, del 25-30% per quelli in stadio T2 e del 30-50% per le neoplasie della laringe in stadio T3-T4.

La recidiva sul tumore primitivo rappresenta il pattern più frequente di ripresa di malattia nel carcinoma della laringe (20-30%), seguito dalle recidive linfonodali e dalle localizzazioni a distanza (10-15% ed 1-10%, rispettivamente).

Il timing ottimale e la combinazione più corretta in termini di DFS, PFS, OS, RR e QoL delle diverse strategie possibili (chirurgia, radioterapia, chemio- ed immuno-terapia) per il trattamento del carcinoma squamoso della laringe è ancora oggetto di numerosi trial clinici. Come per la chirurgia anche la radioterapia (RT) svolge un ruolo importante nella gestione terapeutica del paziente affetto da neoplasia laringea ed in particolare può essere impiegata con diverse finalità:

- a. curativa esclusiva negli stadi iniziali in alternativa alla chirurgia conservativa,
- b. curativa esclusiva anche in associazione alla chemioterapia negli stadi avanzati per la preservazione d'organo,
- c. adiuvante dopo chirurgia in associazione o meno alla chemioterapia,
- d. salvataggio in caso di recidiva dopo chirurgia,
- e. palliativa nei pazienti non più suscettibili di terapie curative.

La chemioterapia (CT) nelle ultime decadi ha abbandonato il suo ruolo marginale e puramente palliativo nel trattamento delle neoplasie laringee

in stadio avanzato ed ha assunto anche una connotazione curativa in combinazione con la radioterapia (sia con finalità adiuvante che esclusiva) o precedente ad un intervento chirurgico di tipo funzionale o ad un trattamento radioterapico esclusivo (finalità neoadiuvante).

Nel presente capitolo ci occuperemo del ruolo della RT e CT adiuvante e di salvataggio dopo un trattamento chirurgico, analizzando in particolare le problematiche connesse all'irradiazione dei pazienti sottoposti a interventi chirurgici conservativi e ai benefici/effetti collaterali del trattamento combinato.

In generale, la RT può essere impiegata con finalità adiuvante nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico primario con l'obiettivo di ridurre il rischio di ripresa di malattia sia a livello del letto tumorale che a livello delle stazioni linfonodali regionali. Infatti, nella maggior parte degli studi retrospettivi presenti in letteratura, il trattamento radiante adiuvante ha mostrato un ruolo positivo in termini di controllo locale rispetto alla chirurgia esclusiva con un tasso di recidiva loco-regionale a 5 anni inferiore al 10% e percentuali di OS a 5 anni superiori al 70%.^{1,2}

L'indicazione al trattamento adiuvante viene stabilita in base alla presenza di fattori di rischio per ripresa loco-regionale di malattia.³

In accordo con le principali linee guida internazionali i fattori di rischio per ripresa di malattia sono:

- presenza di margini positivi o close (< 5 mm; per il tumore cordale < 1 mm),
- estensione linfonodale extra-capsulare (ECE),
- multipli linfonodi positivi (N2 o N3),
- pT4,
- invasione perineurale (PNI),
- invasione vascolare (LVI).

I primi quattro sono generalmente considerati come fattori di rischio maggiori per cui un trattamento radioterapico in questi casi è da considerarsi obbligatorio. In particolare, l'infiltrazione della cartilagine tiroidea rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio per ripresa locale di malattia. Sembra infatti che l'infiltrazione neoplastica a livello della cartilagine tiroidea possa favorire fenomeni di angiogenesi mediati dal vascular endothelial growth factor (VEGF) che è stato dimostrato essere anche un importante mediatore del processo di ossificazione endocondrale nella cartilagine.

L'invasione da parte di vasi sanguigni della cartilagine tiroidea, che è normalmente avascolare, può richiamare dal circolo le cellule coinvolte nei processi di riassorbimento del tessuto cartilagineo e di deposizione ossea, favorendo così tali processi. Le cellule tumorali possono poi migrare attraverso i vasi nella porzione della cartilagine tiroidea ossificata generando emboli neoplastici potenzialmente responsabili poi della ripresa di malattia.⁴⁻⁵

Al contrario, l'invasione perineurale e l'invasione vascolare sono considerati fattori di rischio minori e le evidenze presenti in letteratura a sostegno dell'uso della RT post-operatoria in questi casi sono limitate in quanto raramente presenti come fattori di rischio isolati.

Nonostante ciò per l'associazione tra questi fattori di rischio e l'aggressività loco-regionale maggiore, si preferisce impiegare la RT adiuvante come emerge dalle linee guida che la riportano come indicazione relativa. Il trattamento combinato CT-RT post-operatorio è indicato in caso di ECE+ e/o margini positivi indipendentemente dal T (categoria 1). È da considerarsi in presenza di altri fattori di rischio minori come pN+, pT4a, PNI e LVI (categoria 2b). Queste raccomandazioni emergono dall'analisi combinata di due grandi studi⁶, prospettici randomizzati, condotti separatamente in Europa (EORTC 22931)⁷ ed in America (RTOG 9501)⁸ e pubblicati sul New England Journal of Medicine nel 2004 (tab. 1-2) che hanno confrontato il trattamento combinato CT/RT verso la sola RT. In entrambi gli studi il trattamento combinato prevedeva il Cisplatino trisettimanale (100 mg/mq; gg. 1, 22, 43) in associazione alla RT (DT 66 Gy in 33 frazioni). Lo studio americano è quello con il follow-up più lungo (10 anni)⁹ ed ha confermato il beneficio del trattamento combinato rispetto alla sola RT in termini di DFS (18,4 vs 12,3 mesi), OS (27,1 vs 19,6 mesi) e controllo locale di malattia (21% vs 33% di ricadute) nei tumori ECE+ e/o margini positivi mentre era nullo il beneficio nei tumori con coinvolgimento di più di 2 linfonodi. La

Outcome end points	EORTC Trial 2931 5-year estimates	RTOG Trial 9501 2-year estimate
Disease-free survival	47% versus 36% (p = .04) ^a	54% versus 45% (p = .04) ^a
Overall survival	53% versus 40% (p = .02) ^b	64% versus 57% (p = .19) ^a
Local-regional failure rates	17% versus 31% (p = .007) ^a	18% versus 28% (p = .01) ^a
Grade 3+ acute toxicity	p = .008/p = .28 ^{a,b}	77% versus 34% (p <.0001) ^a
Late toxicity	38% versus 41% (p = .25) ^b	21% versus 17% (p = .29) ^a
Impact on distant metastases	p = .61	p = .46
Second primary tumors	p = .83	NA

^a Chemoradiation versus radiotherapy arm values
^b Functional/objective acute reactions
 Abbreviations: EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer;
 NA = Data not available; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group

Tab. 1: Comparative analysis of treatment outcome in EORTC trial 22931 and RTOG trial 9501.

EORTC 22931 only	EORTC 22931 and RTOG 9501	RTOG 9501 only
Stage III/IV disease	Surgical margins microscopically involved	Two or more positive lymph nodes
Positive lymph nodes at levels IV or V in patients with tumors arising from oropharynx or oral cavity	Extracapsular extension in positive lymph nodes	
Vascular embolisms		
Perineural infiltration		
Abbreviations: EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group		

Tab. 2: Comparative analysis of criteria of selection related to risk factors in EORTC trial 22931 and RTOG trial 9501.

tossicità acuta locale era maggiore nei pazienti in trattamento combinato (77% vs 33%) mentre non vi erano differenze in termini di tossicità tardiva. Nei trattamenti in setting adiuvante sono stati valutati pochi pazienti di età superiore ai 70 anni per cui l'aggiunta del Cisplatino alla RT va valutata in base al PS e alle scale di valutazione geriatrica.

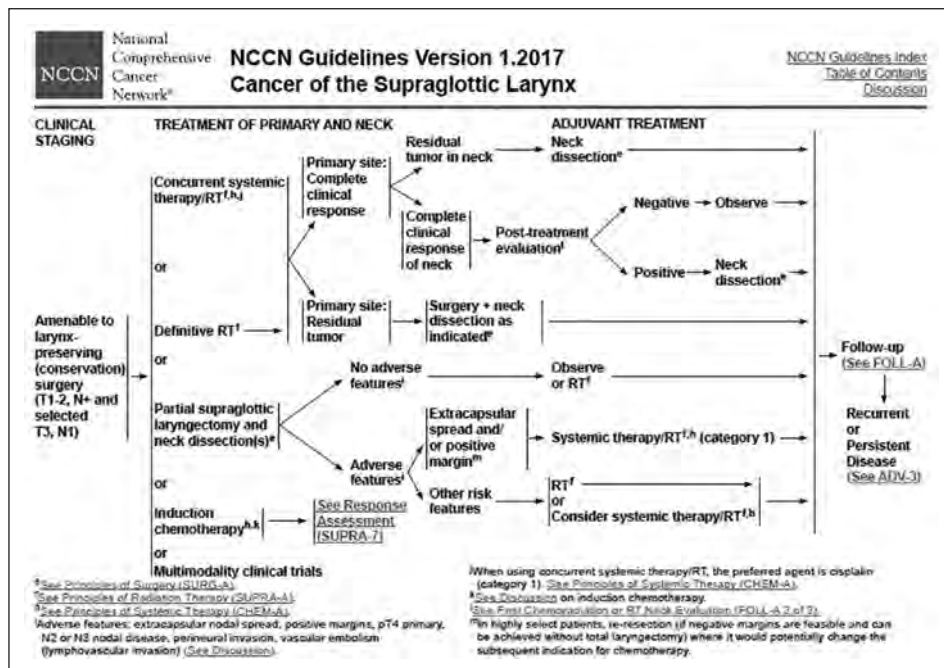
È stata valutata la possibilità di una terapia di mantenimento post CT-RT con inibitori di EGFR (Lapatinib e Afatinib) ma senza alcuna utilità rispetto al placebo. I due trial Lux-Head and Neck 2 e 4 con Afatinib di mantenimento sono stati interrotti prematuramente per scarsa efficacia a fronte di importante tossicità.¹⁰

Per quanto concerne il timing, il trattamento adiuvante dovrebbe essere iniziato entro le 6 settimane dall'intervento chirurgico e il tempo totale di erogazione del trattamento non deve superare le 8 settimane per ridurre il rischio di ripopolamento cellulare.

Nella tabella 3 sono schematizzate le indicazioni alla RT+/-CT adiuvante riportate dalle linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

Altra possibile indicazione all'utilizzo della RT è rappresentata dal trattamento di salvataggio nei pazienti affetti da neoplasia della laringe primariamente sottoposti ad un intervento chirurgico che sviluppano successivamente una recidiva di malattia.

In generale, le neoplasie recidivanti del distretto testa-collo rappresentano una delle situazioni cliniche più impegnative da gestire dal punto di vista chirurgico ed oncologico a causa della loro maggiore aggressività biologica rispetto al tumore primitivo, della mancanza di evidenze forti in merito alle opzioni terapeutiche ottimali e dell'impatto notevole che i trattamenti di salvataggio generalmente hanno sulla qualità di vita dei pazienti. È comunque fondamentale che il paziente con malattia reci-



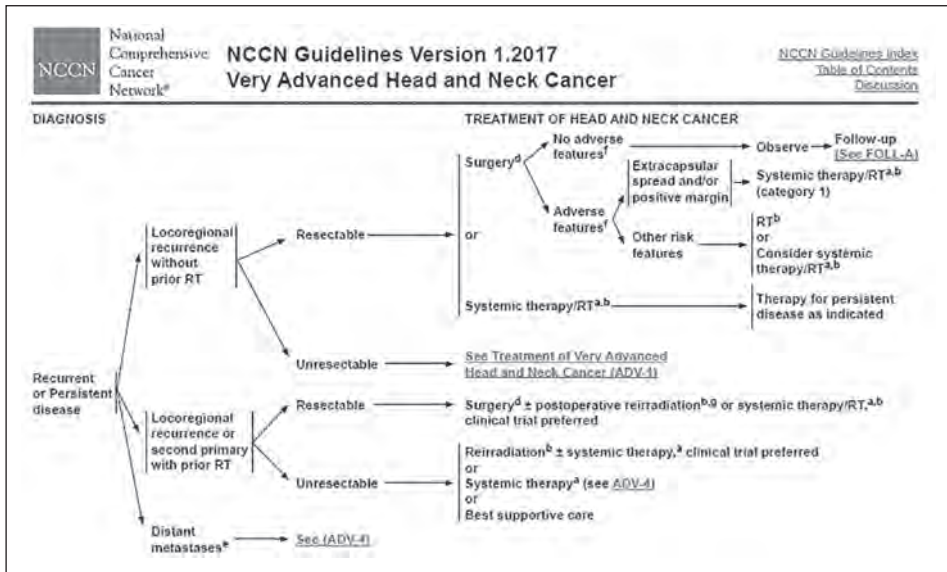
Tab. 3

divante sia gestito in maniera sistematica da un team multidisciplinare in grado di offrire tutte le varie opzioni terapeutiche attive (chirurgia di salvataggio, radioterapia, chemioterapia) oltre che adeguate cure palliative¹¹.

In questo scenario un trattamento radioterapico di salvataggio associato a terapia sistemica concomitante rappresenta una scelta terapeutica praticabile, in accordo a quanto raccomandato dalle principali linee guida internazionali, in particolare quando il paziente non è stato precedentemente sottoposto a trattamento radiante adiuvante e/o quando la sede della recidiva è considerata inoperabile.

In questo setting di pazienti con ripresa loco-regionale di malattia può essere presa in considerazione una terapia combinata con chemio e radioterapia, come emerge dalla metanalisi del MACH-NC (aumento della sopravvivenza di 6,5% a 5 anni, indipendentemente della sede del tumore)^{12,13}. I trattamenti a base di platino hanno dato i migliori risultati ma sono gravati da maggiore tossicità locale e sistemica e vanno riservati a pazienti con buon PS. In alternativa alla sola RT può essere presa in considerazione la terapia combinata con anti-EGFR (cetuximab) che ha mostrato un vantaggio sia nel controllo locale della malattia a 3 anni (47% vs 34%) che di OS a 5 anni (46% vs 36%)¹⁴.

Non vi sono, al contrario, studi conclusivi nel ri-trattamento combinato dei pazienti già sottoposti a RT, a fronte di una maggiore tossicità acuta



Tab. 4

e tardiva. È consigliabile per questa tipologia di pazienti far riferimento a trial clinici.

Nella tabella 4 sono schematizzate le indicazioni alla RT+/-CT di salvataggio riportate dalle linee guida NCCN.

L'indicazione ad un trattamento radioterapico o combinato CT/RT in pazienti sottoposti a trattamenti chirurgici di tipo conservativo rappresenta, quindi, una delle situazioni con cui il radioterapista e l'oncologo sono tenuti a confrontarsi sempre più spesso, sia per l'incremento delle diagnosi di neoplasia in stadio più precoce che per il miglioramento continuo delle tecniche di chirurgia ricostruttiva in questo setting di pazienti.

Le moderne tecniche di imaging (endoscopia, TC, RMN, PET-TC) consentono oggi una stadiazione pre-operatoria estremamente accurata; tuttavia in alcuni casi, la valutazione radiologica dell'estensione del tumore primitivo può non essere del tutto affidabile, soprattutto in merito all'infiltrazione dello spazio para-glottico, dello spazio pre-epiglottico e della cartilagine tiroidea, con una sotto-stadiazione del parametro T, conseguente indicazione a intervento chirurgico di tipo conservativo e necessità di terapie adiuvanti per il riscontro, all'esame istologico, di caratteristiche patologiche di malattia ad alto rischio.

Quanto detto è sostenuto dai risultati di uno studio clinico pubblicato nel 2010 su 92 pazienti sottoposti a laringectomia parziale sovra-cricoidea in cui si dimostra che in quelli sotto-stadiati pre-operatoriamente rispetto a quelli in cui lo stadio clinico e patologico coincidono, ci sono percentuali di ripresa locale più alte associate a percentuali più basse di sopravvivenza globale^{15,16}

TOSSICITÀ

Un aspetto importante, ancora in parte dibattuto, riguarda le possibili tossicità associate ad un trattamento radioterapico adiuvante o di salvataggio dopo chirurgia conservativa.

Nell'ottica di una preservazione laringea, accanto al concetto di "preservazione anatomica", è infatti fondamentale tener conto anche di una "preservazione funzionale" in termini di qualità di voce e di capacità deglutitoria. In base ai dati attualmente disponibili, ad oggi non è ancora del tutto chiaro quanto il trattamento radioterapico adiuvante possa compromettere i risultati funzionali attesi di un trattamento chirurgico conservativo in termini di preservazione della voce, funzionalità respiratoria e meccanismi di deglutizione, rispetto ad un approccio terapeutico unimodale. A tal proposito, i dati clinici presenti in letteratura relativi all'incidenza di complicanze severe in pazienti con neoplasie laringee sottoposti ad RT adiuvante dopo chirurgia conservativa sono alquanto discordanti; si tratta di piccole casistiche, esclusivamente retrospettive, in cui spesso il trattamento radiante risulta essere stato effettuato con tecnica 3D conformazionale¹⁸. Ci sono esperienze in corso che vedono l'utilizzo di tecniche più sofisticate quali la RT ad intensità modulata (IMRT) o la RT volumetrica ad arco (VMAT) con l'intento di valutare se sia possibile un maggiore risparmio della laringe residua ed una potenziale riduzione degli effetti collaterali.

Le percentuali complessive relative alle manifestazioni di tossicità tardiva di ogni grado variano negli studi retrospettivi dal 16,6% al 65,6% mentre le manifestazioni croniche severe che comprendono la gastrostomia permanente, la polmonite ab ingestis, l'edema mucoso irreversibile con necessità di tracheotomia permanente, la condronecrosi sono presenti in percentuale inferiore al 10% nei principali studi retrospettivi presenti in letteratura^{2,17}. Nello studio di Alterio et al., infatti, sono riportate percentuali di preservazione della laringe pari al 93% ed un tasso di preservazione funzionale della laringe dell'81%².

Si ritiene comunque che la tossicità laringea tardiva possa essere influenzata da diversi fattori, quali¹⁸⁻²¹:

- tipologia ed estensione del trattamento chirurgico (approccio endoscopico vs open; entità della dissezione linfonodale; resezione parziale vs rimozione completa della cartilagine tiroide; rimozione delle cartilagini aritenoidee);
- caratteristiche del trattamento radioterapico (dose totale, dose/frazione, tecnica 3D vs IMRT/VMAT);
- chemioterapia concomitante.

In particolare, è stato osservato che il rischio di necrosi cartilaginea rappresenta un fattore concreto di tossicità tardiva soprattutto quando si effettua RT adiuvante o di salvataggio dopo una laringectomia ricostruttiva con presenza di residuo di cartilagine tiroide nel target della neolaringe.

Anche trattamenti chirurgici conservativi più aggressivi, con asportazione delle cartilagini aritenoidee,²²⁻²³ e la presenza di tracheotomia durante il trattamento radioterapico sono associati ad una maggior incidenza di effetti collaterali tardivi post-RT ed, in particolar modo, di condro-necrosi laringea²⁴.

Per quanto concerne le caratteristiche del trattamento radiante, sembra che l'elemento maggiormente predittivo di tossicità sia la dose totale di radiazioni somministrata al residuo laringeo²²⁻²⁴. In un lavoro di Spriano del 2000²⁰ condotto su 56 pazienti sottoposti a RT adiuvante dopo laringectomia sovraglottica è riportato un solo caso di edema laringeo G4 e, da un'analisi multivariata, è emerso che il solo fattore indipendente predittivo di tossicità laringea era rappresentato dalla dose totale di radiazioni somministrata al residuo laringeo con un cut-off di 50 Gy. Anche in uno studio retrospettivo del 2009 di Garibaldi et al. su 36 pazienti trattati con RT dopo laringectomia parziale sono riportati tassi modesti di tossicità di grado severo (solo due casi di tossicità tardiva \geq G3) ma con un aumento dose-dipendente della tossicità tardiva per dosi maggiori di 60 Gy, che rappresenta quindi un livello di dose totale somministrabile alla laringe residua con rischio di tossicità tardiva accettabile.^{1,25}

Nella tabella 5² sono riportati i principali studi retrospettivi analizzati, i tipi di interventi conservativi effettuati e le tossicità tardiva riscontrate con relative percentuali.

TECNICA

Negli ultimi anni si è assistito a notevoli evoluzioni nell'ambito delle tecniche radioterapiche in particolare grazie all'introduzione della IMRT e della VMAT. In queste tecniche avanzate, rispetto alla radioterapia conformazionale 3D standard, l'intensità del fascio di radiazione può essere modulata al fine di ridurre la dose ai tessuti sani senza però compromettere la dose al target; in questo modo si ottiene una distribuzione di dose estremamente conformata intorno al volume bersaglio ed il risparmio di dose ai principali organi a rischio (ghiandole salivari, mandibola, esofago, midollo spinale) che può consentire una riduzione dell'incidenza degli effetti collaterali ed un complessivo miglioramento della qualità di vita dei pazienti; tuttavia, non è stato dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza con l'utilizzo della IMRT rispetto alla RT conformazionale.

Nei trattamenti radianti adiuvanti dopo chirurgia laringea conservativa, le tecniche ad intensità modulata possono permettere di ridurre la dose assorbita dalla laringe residua; al contrario, quasi tutti gli studi con casistiche più ampie presenti in letteratura sono stati effettuati con la tecnica 3D conformazionale che, utilizzando campi di trattamento statici e non dinamici, non permette di irradiare i linfonodi laterocervicali preservando

Author & year	Surgery	Swallowing function	Laryngeal toxicity	Other toxicity	Death
Spriano et al. 2000	Supraglottic laryngectomy (56 patients)	- 9% persistent aspiration - 0% enteral nutrition	- 14% dyspnea at test - 27% persistent hoarseness & dysphonia - Mean time to decannulation, 4.9 months - 29% grade ≥ 2 toxicity - RTOG/EORTC/ (2% grade 4)	2% fistula	
Steiniger et al., 1997	Supraglottic laryngectomy (29 patients)	- 35% permanent gastrostomy - 29.4% aspiration pneumonia - 29.4% acute upper airways obstruction	- 23.5% permanent tracheotomy		
Gregor et al. 1996	Horizontal partial laryngectomy (26 patients)	- 40% aspiration	- 13% tracheotomy		
Laccourreye et al. 2000	Supraglottic (62 patients) & supracricoid (28 patients) partial laryngectomy	- 2.2% oesophageal stenosis - 3.3% aspiration pneumonia - 3.3% permanent gastrostomy	- 5.5% laryngeal necrosis - 4.4% laryngeal stenosis - 1.1% permanent tracheotomy	- 5.5% necrosis (skin, bone) - 1.1% Lhermitte S.me	3.3%
Lee et al. 1990	Extended supraglottic laryngectomy (60 patients)	- 3% dysphagia - 13% enteral/parenteral nutrition - 3% recurrent pneumonia	- 11% (Vocal cord paralysis, tracheostomy, completion laryngectomy)	- 1.1% phrenic nerve-paralysis	3%
Garibaldi et al. 2009	Partial laryngectomy (36 patients)	- 2.7% enteral nutrition	- 2.7% temporary tracheotomy, 6% > grade 3 edema - RTOG/EORTC		
Guzzo et al. 2011	Open organ preservation strategy (140 patients)	- 2% gastrostomy	- 12% permanent tracheotomy for airways dysfunction - 2% total laryngectomy for toxicity		
IEO (current series)	Partial laryngectomy (32 patients)	- 15% temporary enteral nutrition - 6% recurrent pneumonia	- 12.5% laryngectomy - 6% chondronecrosis - 2.1% laryngeal stenosis		

Tab. 5: IEO, European Institute of Oncology.

la laringe residua adiacente in modo ottimale e pertanto l'entità delle tossicità laringee riportate risente dei limiti di tale tecnica di irradiazione².

Volumi di trattamento

Per quanto concerne la definizione dei volumi di trattamento nella RT adiuvante per i tumori della laringe vengono generalmente definiti 2 o 3 volumi bersaglio, a seconda della presenza o meno di fattori di rischio maggiori per ripresa loco-regionale di malattia quali margini positivi (R+) o estensione linfonodale extracapsulare (ECE).

In assenza di fattori di rischio i volumi individuati sono generalmente 2; un volume più piccolo (CTV_{HR}) che comprende le regioni a più alto rischio di ripresa di malattia a cui viene prescritta una dose più alta e un volume più ampio (CTV_{LR}) che invece comprende tutte le regioni caratterizzate da un basso rischio di localizzazione microscopica di malattia con prescrizione di dosi inferiori.

Nel CTV_{HR} vengono generalmente inclusi l'intero letto tumorale compresa la cicatrice e i livelli linfonodali positivi all'esame istologico; nel CTV_{LR} vengono invece compresi i livelli linfonodali irradiati elettivamente (sempre il II, III e IV livello).

Per quanto riguarda le dosi di trattamento, le linee guida internazionali riportano le seguenti dosi di radioterapia:

1. le aree ad altissimo rischio di recidiva (margini chirurgici microscopicamente positivi e regioni linfonodali con estensione extra-capsulare di malattia) dovrebbero ricevere una dose totale pari a 66 Gy;
2. le aree ad alto rischio di recidiva (letto tumorale e laringe residua in presenza di margini close e livelli linfonodali positivi all'asportazione chirurgica) dovrebbero ricevere una dose totale pari a 60 Gy;
3. le aree a basso rischio di recidiva (livelli linfonodali elettivi pN0) dovrebbero ricevere una dose totale pari a 50-54 Gy.

In assenza di fattori di rischio di recidiva locale ed in presenza di malattia laringea limitata (pT1-pT2 con resezione R0), la laringe residua dovrebbe essere irradiata, quando necessario, con dosi non superiori a 50 Gy per ridurre il rischio di sequele funzionali ed anatomiche a carico delle mucose e delle cartilagini; in presenza di malattia linfonodale estesa con o senza ECE l'utilizzo delle tecniche IMRT/VMAT offre la possibilità di risparmiare completamente la laringe residua e di irradiarla con dosi minori senza i rischi di sovradosaggio legati all'irradiazione delle regioni laterocervicali che rappresentavano il maggior fattore limitante della radioterapia 3D conformazionale.

Per quanto riguarda la RT di salvataggio, le aree sedi di recidiva macroscopica a livello laringeo o linfonodale dovrebbero ricevere una dose totale pari a 70 Gy e vengono individuate anche con l'ausilio della PET-TC di simulazione che viene eseguita dal paziente con i sistemi di immobilizzazione utilizzati per il trattamento radiante e che permette di individuare in maniera precisa il target metabolicamente attivo.

Certamente, dato il rischio di tossicità tardiva funzionale e/o organica a carico della laringe residua, tali livelli di dose devono essere raggiunti solo in casi selezionati e sotto stretto monitoraggio multidisciplinare, soprattutto in presenza di chirurgia primaria con resezione parziale della cartilagine tiroidea.

I trattamenti radianti ad intensità modulata vengono comunemente somministrati con la tecnica SIB (boost simultaneo integrato) in cui vengono erogate dosi per frazione differenti contemporaneamente ai differenti volumi

da trattare ovvero con singola dose giornaliera di 2 Gy per il volume a dose maggiore e dosi quotidiane proporzionalmente inferiori per i volumi che ricevono dosi inferiori.

Non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo di frazionamenti alterati (iperfrazionamento, ipofrazionamento accelerato) nei trattamenti radianti adiuvanti e di salvataggio, al contrario di quanto avviene nel setting radicale.

La trattazione effettuata in questo capitolo fornisce uno schema sintetico dei protocolli radioterapici ed oncologici utilizzati nel setting adiuvante e nel setting di salvataggio dopo i trattamenti chirurgici conservativi della laringe. In queste presentazioni complesse di malattia la valutazione multidisciplinare rappresenta il punto di partenza obbligatorio per la gestione di pazienti spesso fragili sia fisicamente che psicologicamente e permette di fornire il trattamento migliore adattato alle caratteristiche del singolo paziente.

La selezione migliore dei pazienti (mediante una valutazione funzionale pre-trattamento ed un accurato imaging diagnostico che consenta la riduzione di casi con stadio patologico pT4 non preventivati), l'evoluzione delle procedure chirurgiche (con conseguente bassa incidenza di margini close/positivi), e l'utilizzo delle nuove tecniche radioterapiche ad intensità modulata potranno consentire di migliorare i risultati funzionali e ridurre le sequele anatomiche a lungo termine dei trattamenti radianti dopo chirurgia conservativa della laringe; in tal senso, sarà necessario attendere le evidenze scientifiche che deriveranno dagli studi prospettici effettuati con le nuove tecniche e tecnologie disponibili.

Bibliografia

1. Garibaldi E, Bresciani S, Airaldi C, et al. Radiotherapy after partial laryngectomy: an analysis of 36 cases and a proposal to optimize radiotherapy. *Tumori*. 2009;95:198-206.
 2. Alterio D, Ansarin M, Jereczek-Fossa BA, et al. What is the price of functional surgical organ preservation in local-regionally advanced supraglottic cancer? Long-term outcome for partial laryngectomy followed by radiotherapy in 32 patients. *Tumori*. 2013;99:667-675.
 3. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, et al. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer*. 2005;104:1408-1417.
 4. Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. *J Cell Sci*. 2000;113:59-69.
 5. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angio-genesis during endochondral bone formation. *Nat Med*. 1999;5:623-8.
 6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005; 27:843-850.
 7. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1945-1952.
 8. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350:1937-1944.
 9. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, 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; 84:1198-1205.
 10. Harrington KJ, Temam S, Mehanna H, et al. Postoperative adjuvant Lapatinib and concurrent chemoradiotherapy followed by maintenance lapatinib monotherapy in high-risk patients with resected squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study. *JCO*. 2015;33:4202-4209.
 11. Mehanna H, Kong A, Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016; 130(Suppl. S2):S181-S190.
 12. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol*. 2010;21:1515-1522.
 13. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Metanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumor site. *Radiother Oncol*. 2011;100:33.
 14. Bonner JA, 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;11:21-8.
-
-

15. Kwang JC, Dong IS, Young HJ, et al. Analysis of clinicopathological stage in supracricoid partial laryngectomy patients: need for adjuvant therapy in clinically understaged cases. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38:255-260.
 16. Nakayama M, Brandenburg JH. Clinical underestimation of laryngeal cancer. Predictive indicators. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119:950-7.
 17. Guzzo M, Ferraro L, Rezzonico S, et al. Open organ preservation surgery of the larynx: experience of Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Head and Neck*. 2011;33:673-678.
 18. Suarez C, Rodrigo JP, Silver CE, et al. Laser surgery for early to moderately advanced glottic, supraglottic and hypopharyngeal cancers. *Head Neck*. 2012;34:1028-1035.
 19. Laccourreye O, Hans S, Borzog-Grayeli A, et al. Complications of postoperative radiation therapy after partial laryngectomy in supraglottic cancer: a long-term evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:752-7.
 20. Spriano G, Antognoni P, Sanguineti G, et al. Laryngeal long-term morbidity after supraglottic laryngectomy and postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol*. 2000;21:14-21.
 21. Sanguineti G, Adapala P, Enders EJ, et al. Dosimetric predictors of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:741-749.
 22. Suarez C, Rodrigo JP, Herranz J, et al. Complications of supraglottic laryngectomy for carcinomas of the supraglottis and base of the tongue. *Clin Otolaryngol*. 1996;21:87-90.
 23. Lee NK, Goepfert H, Wendt CD. Supraglottic laryngectomy for intermediate-stage cancer. UTMD Anderson Cancer Center experience with combined therapy. *Laryngoscope*. 1990;100:831-836.
 24. Steiniger JR, Parnes SM, Gardner GM. Morbidity of combined therapy for the treatment of supraglottic carcinoma: supraglottic laryngectomy and radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:151-8.
 25. Russi EG, Sanguineti G, Chiesa F, et al. Is there a role for postoperative radiotherapy following open partial laryngectomy when prognostic factors on the pathological specimen are unfavourable? A survey of head and neck surgical/radiation oncologists. *Acta otorhinolaryngologica Italica*. 2013;33:311-319.
-
-

IL RUOLO DELL'IMAGING NELLA CHIRURGIA ONCOLOGICA LARINGEA

G. D. PALLADINO, J. BAGNOLI

INTRODUZIONE

Il carcinoma laringeo è una delle neoplasie più frequenti del distretto testa/collo, i cui principali fattori di rischio nella sua insorgenza sono alcol e fumo di sigaretta¹.

Tali neoplasie negli stadi iniziali possono essere ben definite con la valutazione clinico-endoscopica², mentre negli stadi intermedio-avanzati un ruolo importante lo riveste l'imaging, che permette di valutarne l'estensione locale, loco-regionale e a distanza, al fine di stabilire il protocollo terapeutico più adeguato, secondo le linee guida attuali.

A tale scopo, l'imaging risulta, insieme alla valutazione clinico-endoscopica, una componente indispensabile nel follow-up dei pazienti trattati chirurgicamente e/o con trattamento RT-CHT per il riscontro di eventuali recidive di malattia¹.

Questo capitolo si concentrerà, pertanto, sulla valutazione delle diverse tecniche di Imaging utilizzabili prima, durante e dopo il trattamento del carcinoma laringeo.

RADIOLOGIA TRADIZIONALE

La radiografia tradizionale non presenta attualmente un ruolo significativo nella valutazione della patologia laringea; in passato sono stati utilizzati una varietà di metodi convenzionali per la stadiazione dei tumori del laringe, tra cui la radiografia dei tessuti molli del collo, la xeroradiografia, la stratigrafia, la laringografia e lo studio della deglutizione con bario. Il valore di queste metodiche per lo studio dei tumori è molto limitato, attualmente sono sostituite da modalità di imaging tomografico di secondo livello (TC ed RM). Solo lo studio della deglutizione con bario per os (faringografia con tecnica videofluoroscopica), rimane attualmente di interesse clinico, indispensabile nella fase precoce post-chirurgica, per escludere o confermare la presenza di fistole; questa tecnica è anche essenziale per la valutazione di disturbi funzionali (come la ritenzione del bolo, il passaggio ritardato e l'aspirazione) dopo intervento chirurgico o radioterapia^{1,3}.

ECOTOMOGRAFIA

Le regioni latero-cervicali vengono esplorate molto bene con l'ecografia che è in grado di rilevare facilmente anche linfonodi subcentimetrici. Anche per l'indagine ecografica dei linfonodi valgono gli stessi criteri di patognomonicità utilizzati anche con altre metodiche (scomparsa dell'ilo, forma rotondeggiante, disomegeneità, aumento delle dimensioni, aree colliquate contestuali); ha il vantaggio di essere un esame facilmente ripetibile e non invasivo, ma ha lo svantaggio di essere operatore dipendente. La sensibilità e specificità diventano molto elevate se si associa l'agoaspirato ecoguidato⁴. L'ultrasonografia in combinazione con la citologia di aspirazione con ago sottile (FNAC) è il metodo più accurato per la stadiazione dei linfonodi cervicali nella maggior parte dei tumori della testa e del collo⁵.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

La tomografia computerizzata (TC) è l'esame principale dell'imaging laringeo, meglio se eseguita su scanner elicoidali in cui l'intera laringe può essere ottenuta in un unico atto respiratorio². Le immagini vengono ottenute con il paziente supino mantenendo una respirazione tranquilla, con il collo in leggera estensione; la testa è allineata all'asse cranio-caudale per consentire il migliore confronto possibile delle strutture simmetriche. Ogni sforzo deve essere fatto per mettere il paziente in una posizione confortevole; questo lo aiuterà a rilassare le spalle in una posizione il più bassa possibile¹. È importante ottenere piani assiali orientati lungo l'asse dei ventricoli laringei per poterne valutare con precisione l'anatomia, risultato facilmente raggiungibile istruendo i tecnici a ricostruire le immagini assiali secondo un piano parallelo allo spazio intervertebrale C2-C3, approssimativamente parallelo al piano dei ventricoli².

RISONANZA MAGNETICA

La risonanza magnetica (RM) è utilizzata per l'imaging laringeo in alternativa alla TC, di maggiore utilità quando la valutazione dell'invasione delle cartilagini laringee diviene di importanza cruciale. Uno studio RM tipico dovrebbe essere costituito da sequenze precontrastografiche pesate in T1, secondo piani assiali e sagittali, per delineare il tumore a bassa intensità di segnale su uno sfondo di tessuto adiposo ad alta intensità di segnale, contenuto nel midollo delle cartilagini ossificate e negli spazi preepiglottico e paraglottici. Sequenze pesate in T2 con soppressione del grasso permettono la rilevazione di tumori ad alta intensità di segnale su uno sfondo scuro ipointenso dovuto al segnale del grasso soppresso. In

ultime sequenze post-contrastografiche pesate in T1 con soppressione del segnale del grasso, ottenute con scansioni secondo i piani assiali, coronali e sagittali, evidenziano meglio l'enhancement (aumento d'intensità del segnale) del tumore, permettendo di differenziarlo da un edema che non mostra enhancement post-contrastografico. Bisogna tener presente che le immagini RM sono spesso inficiate da artefatti respiratori e pulsazioni, pertanto nella pratica clinica viene solitamente preferita la TC, in grado di rispondere da sola alla maggior parte delle domande²; entrambe le tecniche possono fornire le informazioni necessarie al clinico per un'adeguata pianificazione del trattamento. Una domanda comune è quale di queste tecniche dovrebbe essere utilizzata in un determinato paziente. Sicuramente la tecnica più utilizzata è la TC^{1,2}, in quanto presenta numerosi importanti vantaggi rispetto alla RM:

- ampia disponibilità,
- costo relativo più basso,
- facile da eseguire in modo riproducibile,
- tempi di esame brevi, con conseguente minore degradazione della qualità dell'immagine causata da artefatti da movimento, come la deglutizione e la respirazione,
- dettaglio dell'osso superiore,
- imaging multiplanare di alta qualità nei sistemi con multidetettore,
- facile estensione dello studio alla cavità toracica superiore o alla base cranica, se necessario.

Tuttavia, la TC presenta anche una serie di svantaggi rispetto alla RM:

- relativamente basso risoluzione di contrasto dei tessuti molli,
- è necessaria la somministrazione di agenti di contrasto iodato,
- severa riduzione della qualità dell'immagine con protesi dentali o altri oggetti estranei metallici,
- esposizione alle radiazioni.

I vantaggi principali della RM sulla TC per la valutazione dei tumori del laringe sono la sua risoluzione superiore dei tessuti molli e l'assenza di esposizione alle radiazioni. Nel complesso la qualità dell'immagine non è ostacolata, o lo è di meno, dalla presenza di otturazioni dentali che in TC, ma anche gli studi di risonanza magnetica possono essere gravemente compromessi dalla presenza di impianti metallici. Gli svantaggi della RM sono principalmente legati al lungo periodo di acquisizione, rendendo tale metodica maggiormente sensibile agli artefatti da movimento che potrebbero comportare uno studio non diagnostico. Oltretutto per la RM è anche tecnicamente più impegnativo caratterizzare correttamente il tumore primitivo e l'interessamento linfonodale del collo in un singolo studio. Occorre prendere in considerazione anche la minore disponibilità di apparecchi di risonanza magnetica, che risulta in liste di attesa più lunghe e costi di solito più elevati¹.

Nella maggior parte dei casi, uno studio TC dedicato fornirà tutte le risposte necessarie al clinico; in tale contesto la risonanza magnetica è utilizzata come metodica complementare per rispondere a quesiti specifici¹. La 18F-FDG PET è di ausilio nell'identificazione del tumore primitivo, fornisce informazioni sulle caratteristiche biologiche (uptake-SUV e SBR), tuttavia presenta limitazioni nel fornire dettagli anatomici per la definizione del piano di trattamento chirurgico. In diversi studi, è stata dimostrata una maggiore sensibilità rispetto alla TC nel mostrare piccoli foci tumorali in organi con struttura conservata (Gamblur Nucl Med, 2001).

IMAGING FUNZIONALE – PET TC

La PET/TC è una tecnica d'imaging ibrida che associa alle caratteristiche biologiche del tumore (PET) quelle anatomo-strutturali (TC). La PET utilizzando radioisotopi positrone-emittenti (B+) consente di rappresentare in vivo, con immagini tridimensionali, processi biochimici e fisiologici cellulari che sovrapposte a quelle ottenute tramite TC producono immagini di fusione PET/TC (imaging integrato) permettendo di localizzare la sede anatomica dell'eventuale alterazione metabolica. La PET/TC mostra più elevata sensibilità rispetto alla PET per la migliore definizione anatomica della lesione, soprattutto in una regione anatomica complessa in cui troviamo ghiandole salivari e tessuto linfatico che captano 18F-FDG in condizioni fisiologiche.

Il 18F-FDG è il radiofarmaco attualmente di più largo impiego: è un analogo del glucosio in cui il gruppo idrossilico (OH) dell'atomo di C in posizione 2 è sostituito con un atomo di 18F, un isotopo positrone emittente. Le cellule neoplastiche sono caratterizzate da elevato consumo di glucosio, elevati livelli di enzimi che controllano la glicolisi (HK, PFK, PDH) ed aumentata espressione dei trasportatori di membrana (GLUT1, GLUT4). Il 18F-FDG entra nelle cellule mediante trasporto transmembrana da parte di GLUT 1-4 utilizzando lo stesso meccanismo di trasporto del glucosio. Viene fosforilato a 18F-FDG-6P ma, contrariamente al glucosio, non viene ulteriormente metabolizzato nella via glicolitica e come tale resta intrappolato nella cellula e si accumula. Il suo accumulo è proporzionale all'attività metabolica glicidica delle cellule. Il ruolo della PET-TC con 18F-FDG nello studio delle neoplasie del distretto testa-collo:

- classificazione TNM,
 - follow-up e ricerca di recidive post-terapia,
 - ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali,
 - individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono),
 - contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato.
-
-

CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE

Staging

L'esatta interpretazione dell'imaging laringeo del carcinoma a cellule squamose (SCC – squamous cell carcinoma) si basa su una comprensione precisa dei criteri di staging del sistema TNM. Il compito del radiologo non è principalmente quello di diagnosticare lo SCC, ma di aiutare nella stadiazione. Il parametro clinico T è stabilito in base ai dati complementari ottenuti dalla valutazione endoscopica e dalle immagini radiologiche.

TUMORE PRIMARIO (T)
TX: il tumore primario non può essere valutato. T0: Nessuna prova del tumore primario. Tis: carcinoma in situ.
Sovraglottide T1: Tumore limitato a un singolo sito con normale mobilità delle corde vocali. T2: Tumore coinvolge più di un sito adiacente o coinvolge la glottide, le vallecule, la base della lingua o la parete mediale del seno piriforme, con normale mobilità delle corde vocali. T3: Tumore limitato alla laringe con paralisi di una corda vocale e/o invasione dell'area postcricoidica, dello spazio preepiglottico, dello spazio paraglottico e/o iniziale erosione della cartilagine della tiroide. T4a: Tumore invade attraverso la cartilagine tiroidea e/o diffusione extralaringea (trachea, tessuti molli del collo, muscoli infraioidei, tiroide o esofago). T4b: Tumore invade lo spazio prevertebrale, circonda l'arteria carotidea o invade il mediastino.
Glottide T1: - T1a: Tumore limitato ad una corda vocale. - T1b: Il tumore coinvolge entrambe le corde vocali. Le commissure anteriore o posteriore possono essere coinvolte, normale mobilità delle corde vocali. T2: Tumore si estende alla sopraglottide e/o sottoglottide e/o mobilità delle corde vocali limitata. T3: Tumore limitato alla laringe con paralisi delle corde vocali e/o invasione dello spazio paraglottico e/o iniziale erosione della cartilagine tiroidea (ad esempio la corticale interna). T4a e T4b sono stadati analogamente ai tumori sopraglottici.
Sottoglottide T1: Tumore limitato alla sottoglottide. T2: Tumore si estende alle corde vocali con una normale o alterata mobilità. T3: Tumore confinato alla laringe ma con paralisi delle corde vocali. T4a e T4b sono stadati analogamente ai tumori sopraglottici.

Tab. 1: Sistema semplificato di stadiazione T per il carcinoma a cellule squamose laringeo. Adattato da: AJCC Cancer Staging Manual. 7° edn. Springer, New York².

Sebbene i tumori localizzati in sede sopraglottica, glottica e sottoglottica siano stadiati in modi differenti, i principi che stanno dietro a tale staging, come l'estensione del tumore, la riduzione della mobilità delle corde, l'invasione delle cartilagini e il coinvolgimento delle strutture extralaringee rimangono le medesime².

I concetti chiave nella valutazione delle immagini sono:

1. COINVOLGIMENTO SECONDARIO

I siti secondari sopraglottici, ad esempio, includono l'epiglottide, le pieghe ariepiglottiche, le corde vocali false e le cartilagini aritenoidiche, dove il coinvolgimento di più di un sito indica almeno una lesione di grado T2. Sebbene l'endoscopia nella maggior parte dei casi possa valutare il numero di siti coinvolti, la diagnostica per immagini deve ricercare con precisione tutte le località coinvolte, specialmente quando i tumori ingombranti impediscono un'adeguata visualizzazione.

2. MOBILITÀ DELLE CORDE VOCALI

La determinazione della mobilità delle corde vocali è meglio valutata con l'endoscopia. La fissità delle corde vocali indica almeno un tumore di grado T3 e può essere dovuta all'infiltrazione tumorale del muscolo tiroaritenoidico o del complesso cricoaritenoidico.

3. COINVOLGIMENTO DELLO SPAZIO PREEPIGLOTTICO

Lo spazio preepiglottico è composto quasi interamente da tessuto adiposo, che è ipodenso nelle immagini TC ed iperintenso nelle sequenze pesate in T1 della RM; la sostituzione di questo grasso da parte di tessuti molli ne indica l'invasione tumorale, che implica almeno uno stadio T3 per i tumori sopraglottici ed aumenta il rischio di coinvolgimento linfonodale cervicale.

4. COINVOLGIMENTO DELLO SPAZIO PARAGLOTTICO

Questi spazi sono in comunicazione diretta con lo spazio preepiglottico e sono costituiti anch'essi quasi esclusivamente da tessuto adiposo. In questo spazio possono svilupparsi una grande quantità di tumori sottomucosi, rimanendo inosservati all'esame endoscopico. Una lesione tumorale dallo spazio paraglottico può oltrepassare il ventricolo laringeo omologo, reperto meglio visualizzabile nelle immagini coronali; tale tumore è definito "transglottico". Il coinvolgimento di questo spazio indica almeno uno stadio T3 per i tumori sopraglottici e glottici, aumentando il rischio sia dell'interessamento linfonodale, che della diffusione extralaringea.

5. INVASIONE DELLE CARTILAGINI

I tumori primitivi laringei che presentano invasione superficiale o completa delle cartilagini vengono stadiati rispettivamente come T3 e T4a. Sia la TC che la RM presentano dei limiti nella valutazione dell'invasione cartilaginea a causa del grado di mineralizzazione molto variabile, conseguenza parafisiologica dell'invecchiamento. La cartilagine calcificata/ossificata si presenta iperdensa all'esame

TC e può contenere midollo adiposo dimostrabile come foci di ipodensità alla TC e segnale iperintenso in T1 alla RM. La cartilagine non ossificata si presenta con una densità intermedia all'esame TC e con intensità di segnale intermedia anche all'esame RM. L'unico reperto affidabile di coinvolgimento tumorale sia in TC che in RM è la visualizzazione del tumore su entrambi i lati della cartilagine. Alla TC, la presenza di erosioni focali o di sclerosi contigue al tumore può indicare l'invasione, ma questi reperti non sono né sensibili tantomeno specifici: non è raro che la cartilagine normale, in particolare la cartilagine tiroidea, appaia irregolare e sclerotica. Anche l'asimmetria si verifica comunemente: una cartilagine aritenoidea può essere densamente sclerotica, mentre l'altra può essere di densità dei tessuti molli all'esame TC, anche in assenza di tumore. Durante la valutazione degli studi RM per l'invasione delle cartilagini è meglio cominciare con la valutazione delle immagini pesate in T1 senza contrasto. Se la cartilagine contiene midollo adiposo, il tumore con intensità di segnale intermedio può essere ben caratterizzato su uno sfondo di grasso, che apparirà iperintenso. Nelle sequenze pesate in T2 con la soppressione del grasso, sia il tumore che l'edema causato dal tumore possono apparire come aree di iperintensità di segnale contro il segnale di sottrazione del grasso che apparirà ipointenso e la differenziazione tra i due sarà possibile valutando le sequenze post-contrastografiche con la soppressione del grasso, in cui il tumore presenta un marcato enhancement al contrario dell'edema. La netta distinzione tra il tumore e la cartilagine adiacente non può essere altrettanto evidente quando non c'è midollo adiposo. Nonostante tali considerazioni, nella pratica clinica il radiologo deve confermare l'invasione tumorale se il tumore è presente su entrambi i lati della cartilagine, mentre deve solo sospettarlo se sono presenti erosioni o sclerosi in contiguità con il tumore².

6. SPAZIO PREVERTEBRALE E COINVOLGIMENTO CAROTIDEO

I tumori che coinvolgono lo spazio prevertebrale o la guaina carotidea sono considerati non resecabili e stadiati come T4b. Lo spazio prevertebrale è separato dal tratto aero-digestivo da un sottile piano adiposo. La scomparsa di questo piano adiposo sia alla TC che alla RM può essere il segno più precoce di invasione, ma tale piano non è chiaramente distinguibile in tutti i pazienti e può essere semplicemente non visualizzabile per la presenza della lesione tumorale. La RM risulta forse un po' più sensibile della TC nel rilevare l'invasione dello spazio prevertebrale; all'esame RM l'alterata intensità di segnale, nonché l'+ postcontrastografico del longus colli possono indicarne l'invasione. Sia la TC che la RM non sono abbastanza sensibili per rilevare l'invasione dell'avventizia delle arterie carotidee: tuttavia se l'entità dell'encasement arterioso è superiore a tre quarti della circonferenza arteriosa (> 270°) sulle immagini assiali, si può

ragionevolmente prevedere che l'avventizia sia infiltrata; in caso contrario, viene riferita solo l'entità del contatto tra il tumore e la parete arteriosa².

7. COINVOLGIMENTO ESOFAGEO

Solo la localizzazioni sottoglottiche e ipofaringee possono coinvolgere l'esofago. Nelle sezioni TC assiali, la sezione trasversale dell'ipofaringe appare circolare per la presenza del muscolo cricofaringeo; l'esofago si presenta invece ovale nelle sezioni trasversali. Questa transizione avviene approssimativamente al bordo inferiore della cartilagine cricoide. Se presente una normale configurazione circolare del muscolo cricofaringeo al di sotto del tumore visibile, si può supporre che l'invasione esofagea non sia avvenuta².

IMAGING POST-TRATTAMENTO

Le alterazioni infiammatorie correlate al trattamento e la distorsione anatomica possono rendere impegnativa la valutazione della recidiva tumorale nell'imaging dopo terapia. È sempre utile per il radiologo prendere visione del trattamento radioterapico effettuato o delle note operatorie, prima di iniziare l'interpretazione delle immagini.

Risultati attesi dopo il trattamento

Dopo il trattamento di tumori della testa e del collo, un certo numero di cambiamenti tissutali diventano visibili sulle immagini TC e RM del collo. Queste alterazioni, in quanto attese, dovrebbero essere note, in modo che non siano male interpretate come presenza di tumore persistente o recidivante. L'imaging deve essere utilizzato per monitorare la risposta tumorale e per cercare di individuare la ripresa di malattia prima di diventare clinicamente evidente, apportando così maggiori possibilità di successo nel trattamento di recupero. Le complicanze del trattamento, quali necrosi dei tessuti molli o di ossa e/o cartilagini, sono meno frequenti delle recidive tumorali, ma queste condizioni talora possono essere clinicamente difficili da distinguere. Anche se la distinzione definitiva tra necrosi e tumore recidivante può essere difficile da ottenere anche tramite imaging, i reperti TC o RM possono essere utili per guidare la scelta del trattamento e valutare la risposta ad una terapia specifica⁶.

Cambiamenti dei tessuti attesi dopo la radioterapia

Nelle prime due settimane dopo la radioterapia, c'è una reazione infiammatoria acuta all'interno dei tessuti profondi. Una maggiore permeabilità, dovuta al distacco del rivestimento delle cellule endoteliali all'interno di piccoli vasi sanguigni e linfatici, provoca edema interstiziale. Dopo questo periodo iniziale di poche settimane si instaura un progressivo ispessimento del tessuto connettivo, si nota anche una proliferazione endoteliale con eventuale ostruzione completa dei vasi. La riduzione del drenaggio

venoso e linfatico provoca un'ulteriore accumulo di fluido interstiziale. La fibrosi diventa progressivamente più avanzata, ma l'edema interstiziale può risultare ridotto mediante formazione di capillari collaterali e vasi linfatici. I cambiamenti visibili all'imaging post-trattamento dipendono dalla dose e dalla velocità di radiazione, dal volume dei tessuti irradiati e dal tempo trascorso dalla fine della radioterapia^{7,8}

Le modifiche che si possono vedere includono:

- ispessimento della pelle e del muscolo platisma,
- comparsa di una reticolazione del grasso sottocutaneo e degli strati di grasso corporeo profondo,
- edema nello spazio retrofaringeo,
- maggiore enhancement delle ghiandole salivari maggiori, seguito da riduzione delle dimensioni: sialoadenite postirradiativa,
- atrofia del tessuto linfatico, sia dei linfonodi che nell'anello di Wald-eyer,
- ispessimento ed enhancement delle pareti del faringe,
- ispessimento delle strutture laringee, con maggiore densità del grasso negli spazi preepiglottico e paraglottici.

Questi cambiamenti tissutali sono più pronunciati nei primi mesi dopo la fine della radioterapia e diminuiscono o persino risolvono nel tempo. È importante notare che i cambiamenti tissutali attesi dopo la radioterapia appaiono simmetrici, a meno che il collo non sia stato irradiato in maniera asimmetrica. Le cartilagini laringee non mostrano cambiamenti dopo irradiazione; è stata descritta tuttavia una riduzione del grado di sclerosi della cartilagine contigua al tumore, e questo sembra correlare con il controllo locale della malattia⁹.

Reperti attesi dopo la chirurgia laringea

I limiti della terapia chirurgica sono determinati dall'equilibrio tra l'ottenimento della cura mediante resezione radicale del tumore ed il ripristino di una situazione funzionalmente ed esteticamente accettabile per il paziente. Le resezioni più estese sono possibili grazie all'introduzione di vari materiali ricostruttivi, come lembi liberi o pedunculati di tessuto molle, innesti e protesi.

1. RESEZIONE LASER

I risultati attesi dopo l'escissione laser transorale di un cancro laringeo dipendono dalla quantità di tessuto resecato. I tessuti molli laringei possono apparire normali, mostrando un difetto focale del tessuto. Dopo una resezione più estesa, i tessuti molli laringei possono essere sostituiti da una cicatrice, che appare come tessuto omogeneo, ma relativamente denso, con un bordo interno più diritto¹⁰; in questi casi la differenziazione con una recidiva tumorale può essere difficile e diviene necessaria una correlazione con i dati endoscopici. In caso di dubbio è necessaria la biopsia.

2. LARINGECTOMIA PARZIALE

Lo scopo della laringectomia parziale è combinare la resezione radicale del tumore con la conservazione della funzionalità laringea. Ciò richiede la continuità e la pervietà della via aerea, la separazione fra le vie aeree ed il tratto digestivo ed il risparmio o il ripristino della funzione fonatoria. Le laringectomie parziali tradizionali comprendono la laringectomia orizzontale sopraglottica e l'emilaringectomia verticale, ma vengono impiegate anche tecniche chirurgiche più complesse¹⁰⁻¹². I reperti radiologici postoperatori dipendono dalla tecnica utilizzata. Le modifiche chirurgiche effettuate nella struttura del laringe offrono punti di riferimento per interpretare le immagini postoperatorie, tuttavia reperti differenti possono essere riscontrati tra i diversi pazienti nell'ambito della stessa tecnica, a seconda degli adattamenti necessari per una adeguata resezione tumorale. I cambiamenti dei tessuti molli nel postoperatorio sono invece meno prevedibili, a seconda delle differenze individuali dei tempi di guarigione, della quantità dell'edema e del numero delle cicatrici¹⁰, rendendo talora difficile la diagnosi differenziale tra una mucosa ridondante o ipertrofica, o un tessuto cicatriziale da una recidiva tumorale.

3. LARINGECTOMIA TOTALE

La rimozione completa della laringe può essere necessaria come trattamento primario di un tumore laringeo esteso o per il recupero di una recidiva tumorale dopo radioterapia o un'insuccesso dopo laringectomia parziale. Quando la laringe viene rimossa, le vie aeree ed il tratto digestivo superiore rimangono completamente separati. La via aerea terminerà quindi in una tracheostomia alla base del collo. Se a seguito della laringectomia non è presente sufficiente tessuto ipofaringeo per creare il lume del neofaringe con un diametro accettabile, si utilizza un lembo di tessuti molli per creare un lume più ampio. A tale scopo viene comunemente usato un lembo muscolocutaneo peduncolato del muscolo grande pettorale, che presenta un'eccellente apporto di sangue. La pelle del lembo costituisce il lume, mentre la maggior parte di esso riempie il collo del tessuto molle asportato, creando un aspetto estetico più accettabile. Negli studi di imaging, il lembo del muscolo pettorale maggiore appare inizialmente come una struttura di tessuto molle ingombrante, che mostra le caratteristiche del muscolo; a poco a poco compare l'atrofia da denervazione, causandone la perdita di volume e la sostituzione adiposa del tessuto muscolare. Al momento dell'imaging, la denervazione muscolare può essere incompleta e le strutture fibrillari a densità muscolare visibili all'interno del lembo non devono essere confuse con una recidiva tumorale. In alternativa viene talora impiegato un lembo radiale dell'avambraccio oppure viene trapiantata una struttura intestinale per funzionare come neofaringe. Tra la trachea prossimale e l'esofago è collocata una piccola valvola unidi-

reazionale (protesi vocale), che consente la fuoriuscita dell'aria dalla trachea prossimale all'esofago se la tracheostomia viene chiusa dal paziente; in questo modo il paziente ha sufficiente aria disponibile per la produzione di una fonazione faringea, consentendo una più rapida riabilitazione vocale. Tale valvola è visibile negli studi di imaging come un piccolo tubo, situato nella parete tra la trachea prossimale e l'esofago superiore¹.

Comunemente durante la laringectomia il tessuto della ghiandola tiroide viene rimosso: può essere eseguita una tiroidectomia parziale, per facilitare l'accesso chirurgico alla laringe e rimuovere allo stesso tempo un sito di potenziale diffusione diretta del tumore. Un'altra opzione è quella di rimuovere l'istmo della ghiandola lasciando i due lobi tiroidei. Il residuo di tessuto tiroideo è di solito facile da riconoscere perché mostra un'elevata densità, legata all'alta concentrazione di iodio intraparenchimale e alla sua elevata vascolarizzazione. Tuttavia, poiché viene perso il normale aspetto della ghiandola, questi residui di solito mostrano un aspetto arrotondato o ovale. Il tessuto tiroideo può apparire disomogeneo a causa dell'eventuale presenza di iperplasia nodulare, adenomi o cisti. È importante che questi residui della tiroide non siano confusi con una recidiva tumorale, perché a differenza di questa i residui ghiandolari presentano margini ben definiti.

Tumore persistente o recidivante

L'imaging post-trattamento è utile per confermare la presenza di una recidiva tumorale sospettata clinicamente. Con immagini TC o RM la recidiva tumorale appare come una massa di tessuti molli nel sito primario e/o come un'adenopatia cervicale aumentata di volume (e/o con necrosi colliquativa centrale) dopo la radioterapia. Dopo un trattamento chirurgico, il reperto più affidabile di una recidiva tumorale è una massa di tessuto molle con enhancement postcontrastografico; dopo una laringectomia parziale è possibile vedere anche la distruzione delle cartilagini laringee residue.

La recidiva precoce del tumore può essere difficile da distinguere dai cambiamenti tissutali indotti dalla terapia. È pertanto raccomandato dopo un intervento chirurgico, radioterapico o combinato per un neoplasia laringea con alto fattore di rischio uno studio di follow-up con esami TC o RM^{13,14} e/o PET-TC. Probabilmente il momento migliore per ottenere uno studio di base è di circa 3-6 mesi dopo la fine del trattamento. Questo studio di base consente di documentare i cambiamenti causati dal trattamento per confrontarli con studi successivi e rilevare con maggiore accuratezza eventuali recidive tumorali o le complicanze post-trattamento, più precocemente di quanto non sia possibile con il solo follow-up clinico¹⁵. Nei pazienti con cancro laringeo, la CT è una modalità di imaging adeguata per il pre- e post-trattamento, ma risultati simili possono essere ottenuti

anche utilizzando la RM¹⁶. Risultati falsi positivi sono frequenti se le indagini TC, RM (usando sequenze convenzionali, vengono effettuate prima di 3-4 mesi dopo la fine della radioterapia. Ciò è causato dalle note modifiche tissutali indotte dalla radioterapia: i cambiamenti di tessuto come l'edema, l'infiammazione, la fibrosi e la necrosi dovrebbero mostrare una bassa cellularità all'esame istologico, al contrario del tumore persistente o recidivante. Le sequenze RM pesate in diffusione sono influenzate da questa microstruttura completamente diversa, che mostrerà immagini con una diversa intensità di segnale (segnale di restrizione) e differenti valori della mappa ADC (acronimo anglosassone per "coefficiente di diffusione apparente"). Sulla base dei valori ADC, la RM con sequenze pesate in diffusione consente la differenziazione del tessuto tumorale dalle alterazioni post-radioterapiche e dalla necrosi tissutale con elevata accuratezza, sia nelle recidive tumorali precoci che più tardive, con una sensibilità nei tumori di testa e collo riportate fra 84 e 93% e specificità fra il 90 e il 96%^{18,19}. Anche nella laringe la sequenza pesata in diffusione di RM permette di differenziare la recidiva tumorale da infiammazione e necrosi¹⁸.

L'impiego della PET-TC eseguita a conclusione del trattamento curativo prescelto, chirurgico ovvero radiante, consente il rilievo di una eventuale persistenza di tessuto neoplastico vitale, sia nel contesto della lesione primitiva, che di eventuali linfonodi metastatici. Le principali limitazioni dell'esame sono rappresentate dall'incapacità di identificare lesioni tumorali di diametro teorico inferiore ai 5 mm e dalle difficoltà incontrate nella diagnosi differenziale tra tessuto francamente flogistico (es. infiammazione post-attinica) e neoplastico.²⁰ Il contributo che la PET-TC può fornire nel follow up può essere schematizzato in due punti:

- accertamento della risposta ai trattamenti eseguiti a livello della lesione primitiva (T) ed a livello linfonodale (N);
- capacità di individuare l'eventuale riattivazione o recidiva di una malattia in apparenza clinicamente guarita dopo terapia, o di rilevare, durante la fase di sorveglianza (FU) dei pazienti ad alto rischio, l'insorgenza di metastasi a distanza.

Molti Autori ritengono che, una volta raggiunta una risposta clinico-radiologica completa, ci sia scarsa evidenza a supporto dell'impiego routinario della PET nel follow-up di pazienti a basso rischio. La sorveglianza basata sulla PET è invece consigliabile nei pazienti ad alto rischio (stadio III-IV), poiché si è dimostrata essere più sensibile rispetto all'esame obiettivo ed all'imaging convenzionale²¹. Come sopra menzionato anche la PET/CT è gravata da un certo numero di falsi positivi a causa dei cambiamenti tissutali locali indotti dall'edema e dallo stato infiammatorio post terapia. In queste situazioni è possibile tuttavia differenziare i cambiamenti post-radioterapia dalla presenza di malattia residua, valutando il pattern di distribuzione del radioglucosio piuttosto che l'entità dell'uptake. Il residuo di malattia si presenta come un'area circoscritta nell'ambito della massa

residua, mentre le modificazioni post-attiniche sono spesso periferiche al tumore con modificazioni in tessuti precedentemente integri. L'imaging delle catene linfonodali latero-cervicali è routinariamente eseguita per la ricerca di eventuali metastasi linfonodali e ciò è importante per la decisione terapeutica, solo chirurgica o associata con radioterapia adiuvante. L'utilità della 18F-FDG PET nella definizione dello stato biologico dei linfonodi è riportata in diversi lavori e studi comparativi con la TC, evidenziando la maggiore sensibilità e specificità della PET rispetto alla TC nella individuazione di sedi di malattia linfonodale, come riportato dallo studio di Zimny et al. 2002 ove l'accuratezza della PET TC raggiunge il 97% a fronte del 81% della TC²². Lonneux et al., riportano su 233 pz, una maggiore sensibilità e accuratezza della PET/TC rispetto alla TC nell'identificazione di metastasi a distanza oltre le stazioni linfoghiandolari loco-regionali, con modificazione del management dei pz nel 13,7% (M: 8,6%; N: 5,1%)²³.

Atre neoplasie laringee

Possono verificarsi diversi tipi di tumori epiteliali, ghiandolari, mesenchimali ed ematologici maligni, tra cui l'adenocarcinoma, il carcinoma neuroendocrino, il carcinoma adenoido-cistico, il carcinoma mucoepidermoide, il condrosarcoma, il linfoma e il plasmocitoma. In generale questi risultano indistinguibili l'uno dall'altro tramite imaging. Il condrosarcoma può fare eccezione: di solito insorge a carico della cartilagine cricoide e la presenza di foci di calcificazione intralesionale alla TC ed una marcata iperintensità di segnale rilevata nelle sequenze pesate in T2, sono suggestive di un condrosarcoma².

Bibliografia

1. Hermans R, et al. Head and neck cancer imaging, medical radiology. diagnostic imaging. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
 2. Raghavan P, et al. Manual of Head and Neck Imaging, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
 3. Tao TY, Menias CO, Herman TE, McAlister WH, Balfe DM. Easier to swallow: pictorial review of structural findings of the pharynx at barium pharyngography. *Balfe RadioGraphics*. 2013;33:7,e189-e208.
 4. Palma S, Meduri S, Brondani G. Il follow-up con imaging (Ecografia, TC, RM). Il follow-up dei tumori maligni della testa e del collo. QMA AOOI 2013.
 5. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Croll GJ, Snow GB. Lymph node staging in patients with clinically negative neck examinations by ultrasound and ultrasound-guided aspiration cytology. *Am J Surg*. 1991 Oct;162(4):362-6.
 6. Hermans R. Post-treatment imaging of head and neck cancer. *Cancer Imaging*. 2004;4(Spec No A):S6-S15. doi:10.1102/1470-7330.2004.0007.
 7. Radiologic appearance of the irradiated larynx. Part I. Expected changes. Mukherji SK, Mancuso AA, Kotzur IM, Mendenhall WM, Kubilis PS, Tart RP, Lee WR, Freeman D. *Radiology*. 1994;193:1,141-148.
 8. Nömayr A, Lell M, Sweeney R, et al. MRI appearance of radiation-induced changes of normal cervical tissues. *Eur Radiol*. 2001;11:1807. doi:10.1007/s003300000728
 9. Pameijer FA, et al. Pre- and post-radiotherapy computed tomography in laryngeal cancer: imaging-based prediction of local failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Sep 1;45(2):359-66.
 10. Maroldi R. Imaging of postoperative larynx and neck. *Semin Roentgenol*. 2000 Jan;35(1):84-100.
 11. Maroldi R, Battaglia G, Nicolai P, Maculotti P, Cappiello J, Cabassa P, Farina D, Chiesa A. CT appearance of the larynx after conservative and radical surgery for carcinomas. *Eur Radiol*. 1997;7(3):418-31.
 12. Delaere P, Goeleven A, Poorten VV, Hermans R, Hierner R, Vranckx J. Organ preservation surgery for advanced unilateral glottic and subglottic cancer. *Laryngoscope*. 2007 Oct;117(10):1764-9.
 13. Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma: can follow-up ct after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone? *Radiology*. 2000;214:3,683-687.
 14. Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, Yueh B, Raminfar L, Drago P, Cha C, Austin-Seymour M, Laramore GE, Hillel AD, Weymuller EA, Wallner KE. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma-too much for too little? *Head Neck*. 2003 Dec;25(12):990-9.
 15. Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Quer M. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Sep;271(9):2469-79. doi: 10.1007/s00405-014-2966-x. Epub 2014 Mar 9. Review.
 16. Ljumanovic R, Langendijk JA, Hoekstra OS, Knol DL, Leemans CR, Castelijns JA. Pre- and post-radiotherapy MRI results as a predictive model for response in laryngeal carcinoma. *Eur Radiol*. 2008 Oct;18(10):2231-40. doi: 10.1007/s00330-008-0986-x. Epub 2008 May 20.
-

17. Chuan Ong S, Schoder H, Lee NY, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck Cancer. *J Nucl Med*. 2008;49:532-40.
 18. 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. Epub 2006 Dec 4.
 19. Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N, El-shenshawy HM, Kamel Y, Nada N, Denewar A. Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Jun-Jul;28(6):1146-52.
 20. Caliceti U, Castellucci P, Amadei EM. L'utilizzo della PET-TC nel follow-up dei tumori testa e collo.
 21. Mak D, Corry J, Lau E, Rischin D, Hicks RJ. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55:487-99.
 22. Zimny M, Wildberger JE, Cremerius U, Di Martino E, Jaenicke S, Novak B, Bull U. Combined image interpretation of computed tomography and hybrid PET in head and neck cancer. *Nuklearmedizin*. 2002;41:14-21.
 23. Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, Bridji B, Digue L, Toubreau M, Grégoire V. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *V J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1190-5.
-
-

IL RUOLO DELL'IMMUNOLOGIA NELL'INSUCCESSO ONCOLOGICO (RECIDIVE VS PERSISTENZA)

C. GRANDI, M. SILVESTRINI

La chirurgia ricostruttiva della laringe costituisce, per lesioni che trovano indicazione, un insieme di tecniche di conservazione d'organo con risultati oncologici soddisfacenti. Gli esiti funzionali sono accettabili nella maggioranza dei casi, ma richiedono un'impegnativa riabilitazione postoperatoria che coinvolge in maniera significativa le funzioni respiratoria, fonatoria e deglutitoria.

I rischi di persistenza o recidiva di malattia sono stati tradizionalmente stimati in rapporto alle caratteristiche istopatologiche del tumore, dei margini di resezione, dello stato linfonodale e dell'eventuale estensione extracapsulare.

La conoscenza dei meccanismi immunologici coinvolti nello sviluppo dei tumori del capo collo, assieme alla biologia molecolare, sta fornendo ulteriori informazioni sull'evoluzione e sulla progressione di ciascuna neoplasia. Queste informazioni potrebbero, non solo indicare il rischio di persistenze o recidive di malattia, ma anche suggerire un potenziale bersaglio di terapie immunologiche.

Prima di approfondire i meccanismi di interazione tumore-sistema immunitario è utile ricordare che il sistema immunitario è suddiviso in due componenti: una innata ed una adattiva.

L'immunità innata si riferisce alla prima linea di difesa, non specifica, contro segnali pericolosi provenienti da patogeni o cellule tumorali. Lo stimolo, in questo sistema, è scatenato da prodotti della parete cellulare batterica, da endotossine e acidi nucleici patogeni. La risposta è mediata da cellule NK (natural killer), macrofagi e cellule dendritiche.

L'immunità adattiva è orchestrata da linfociti T e B che hanno raffinate funzioni di memoria, specificità e sorveglianza.

Le due componenti innata e adattiva si sovrappongono ed interagiscono: l'attivazione delle cellule innate stimola i linfociti T e B mediante la secrezione di citochine e la presentazione di antigeni.

L'interazione del sistema immunitario con la neoplasia è complessa e si articola in fasi che coinvolgono entrambe le componenti innata ed adattiva. Il tumore viene contrastato dalla sorveglianza immunitaria, ma innescata, a sua volta, opposti meccanismi di resistenza e di tolleranza immu-

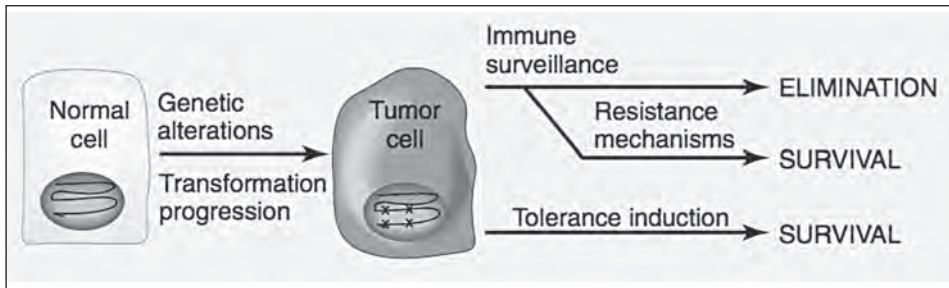


Fig. 1

nitaria. La progressione della malattia, la sua persistenza e l'eventuale recidiva sono correlabili alla somma delle forze di questi processi. (fig. 1). Dal punto di vista molecolare e dei processi tissutali le interazioni sono, in realtà, molto più articolate, e la loro comprensione può diventare agevole considerando uno alla volta i seguenti punti:

1. **modificazione del profilo antigenico cellulare,**
2. **immunosorveglianza del tumore,**
3. **meccanismi innati di immunosorveglianza tumorale,**
4. **evasione del sistema immunitario e sviluppo di immunotolleranza,**
5. **caratteristiche immunologiche del microambiente tumorale,**
6. **inibizione immunitaria combinata ligando-recettore.**

1. MODIFICAZIONE DEL PROFILO ANTIGENICO CELLULARE

Le cellule tumorali esprimono un profilo antigenico distinto rispetto alle corrispondenti cellule sane ed il sistema immunitario riconosce queste differenze.

La modificazione del profilo antigenico è determinata nel complesso dall'instabilità genetica e dalle alterazioni epigenetiche tumorali.

L'instabilità genetica è una caratteristica distintiva fondamentale ed è la principale causa dell'espressione di antigeni tumore-correlati.

Le conseguenti mutazioni si differenziano in individuali e condivise.

Le mutazioni individuali, 20% delle mutazioni "nonsense" delle regioni non codificanti (50-1000 mutazioni), esprimono peptidi neo-antigenici potenzialmente presentabili alle cellule T da almeno uno dei sistemi HLA.

Le delezioni, le amplificazioni ed i riarrangiamenti cromosomici possono anche determinare nuove sequenze geniche codificanti non presenti nella controparte normale.

Le mutazioni condivise "comuni" sono: Kras codone 12 G > A in oltre il 40% dei cancri del colon e del 75% del pancreas; Braf V600E in oltre il 50% dei melanomi; p53 codone 249 G > T in oltre il 50% degli epatocarcinomi.

La maggioranza delle mutazioni, individuali e condivise, esprime proteine intracellulari, non contrastate dagli anticorpi, ma presentate sulla superficie cellulare ai linfociti T mediante il sistema di istocompatibilità maggiore MHC.

La seconda differenza maggiore tra cellule malate e sane è l'*epigenetica*, l'insieme di alterazioni della metilazione del DNA e della struttura della cromatina. Il risultato di questa modificazione è il cambiamento dell'espressione genica: "sovraespressione" di centinaia di geni e attivazione di geni silenti.

Gli antigeni sovraespressi sono "autologhi", ed in quanto tali, inducono una tolleranza immunitaria. La risposta è tuttavia condizionata in senso negativo dall'aumentata distribuzione ed espressione di questi peptidi nei tessuti.

Oltre alle differenze antigeniche appena descritte, le conseguenze immunologiche più importanti sono attivate dalla capacità del tumore di invadere le naturali barriere tissutali.

Il rimodellamento neoplastico e lo sviluppo di un microambiente distintivo sono indotti dalla produzione di segnali pro-infiammatori non infettivi, citochine e chemochine, che attivano le risposte immunitarie innate ed adattative ed aumentano il livello di infiltrazione leucocitaria.

Inizia in questa fase delicata un confronto continuo tra risposta infiammatoria-immunitaria e il tumore. Nella maggioranza dei casi, il microambiente neoplastico può stimolare, a proprio vantaggio, risposte immunitarie che promuovono la crescita cellulare ed inibiscono la sorveglianza immunitaria.

2. IMMUNOSORVEGLIANZA DEL TUMORE

Il ruolo dell'immunosorveglianza nel controllo dell'aggressione tumorale è limitato. L'attività immunitaria tumoricida viene stimolata dalla risposta infiammatoria all'infiltrazione tumorale dei tessuti, ed è inibita attivamente dal microambiente inibitorio prodotto dalla progressione cellulare.

Le evidenze sperimentali sulla capacità del sistema immunitario di eliminare o modificare neoplasie carcinogeno-indotte o ad esordio spontaneo derivano da modelli di topi manipolati geneticamente.

L'eliminazione dei geni, RAG2 (deficit dei linfociti B e T), per il recettore dell'interferone γ IFNGR1, STAT1, per il recettore dell'interferone tipo 1 IFNAR1 (alterazione dell'immunità innata), hanno portato in questi animali, osservati in un arco di tempo esteso a più di un anno, ad un incremento significativo dell'incidenza dei tumori spontanei (p53 mediati) e carcinogeno-indotti. I tumori sviluppati trapiantati in corrispondenti ospiti immunocompetenti si sono comportanti come tumori in regressione. Questo modello animale ha un interesse clinico, perché i tumori della laringe presentano un'analogia via di carcinogenesi.

3. MECCANISMI INNATI DI IMMUNOSORVEGLIANZA TUMORALE

L'immunità innata e l'immunità epiteliale si sono dimostrate più efficaci della risposta adattativa agli eventi carcinogenetici delle mucose e della cute.

Il recettore **NKG2D**, attivatore dei NK, si è rivelato la molecola chiave dell'immunità innata.

Lo stato delle cellule NK dipende dall'equilibrio tra gli stimoli attivatori ed inibitori degli immunorecettori tirosin-kinasi. L'attivazione di NKG2D non è convenzionale ma mediata da una molecola adattatore DAP10 che lega la **fosfatidil inositolo (PI) 3-kinasi** previa fosforilazione.

Anche i linfociti intraepiteliali (IEL), popolazione degli epiteli a comportamento innato ed adattativo, esprimono NKG2D. Questi linfociti sono considerati la prima linea di difesa della lamina basale contro i patogeni.

In che modo NKG2D manifesti l'immunosorveglianza lo si è scoperto per l'affinità con i ligandi umani MICA e MICB, espressi dai tessuti epiteliali normali e soprattutto da quelli tumorali.

MICA e MICB sono molecole della classe MHC tipo 1, non sono dotate di un punto di attacco per la presentazione dell'antigene, e sono indotte dallo stress, infatti la loro espressione aumenta quando sono attivate le vie di riconoscimento del danno del DNA (ATM/ATR/Chk1).

Il ruolo dei ligandi di NKG2D è centrale nell'immunosorveglianza.

I linfociti intraepiteliali IEL ed i NK rappresentano un sensore estrinseco, rispetto al sistema p53, dell'avvenuto danno al DNA e dello stress genotossico, attraverso il riconoscimento di cellule che sovraesprimono ligandi di NKG2D (fig. 2).

La manifestazione clinica del tumore implica l'evasione di questi sistemi di immunità innata. Il meccanismo specifico è il mascheramento di MICA/B in forma solubile che regola in senso negativo NKG2D.

4. EVASIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO E SVILUPPO DI IMMUNOTOLLERANZA

La cellula protagonista della tolleranza immunitaria è la cellula dendritica (**DC**). Nella risposta immunitaria adattativa le cellule dendritiche sono le principali cellule di presentazione dell'antigene (APC) ai linfociti T.

Nel contesto di un'infezione, i ligandi microbici ed i segnali di pericolo endogeno evocati dalla distruzione cellulare spingono le DC a presentare l'antigene ed attivare i linfociti T in co-stimolazione con altri fattori.

L'assenza di questi segnali mantiene le DC in uno stato immaturo che può presentare l'antigene ma non attivare i linfociti. Rimangono in questa situazione delle cellule tolleranti che inducono nei linfociti T un'anergia, un'insensibilità agli antigeni. Per analogia è lo stesso meccanismo che si veri-

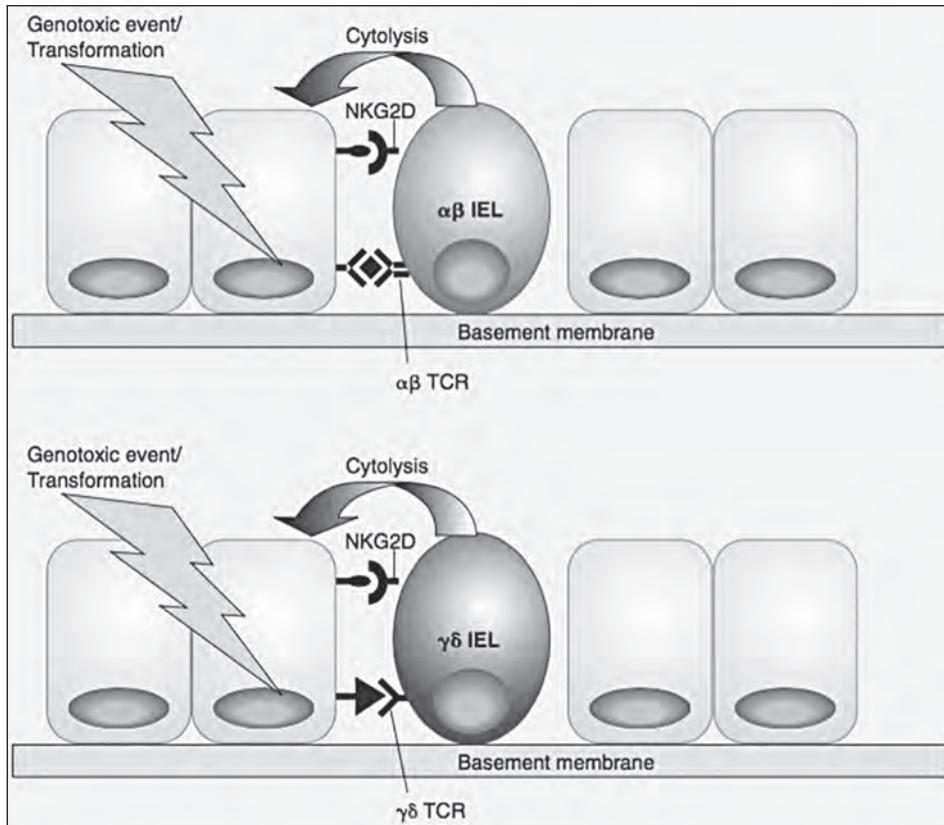


Fig. 2

fica nell'auto-tolleranza periferica: la presentazione degli antigeni autologhi evita l'aggressione dei tessuti normali da parte dei linfociti (fig. 3).

Allo stesso modo anche il tumore può produrre fattori di inibizione per le cellule DC attivate dall'infiltrazione tumorale e trasformare i linfociti T tumore-specifici in cellule tumore-tolleranti (fig. 4).

5. CARATTERISTICHE IMMUNOLOGICHE DEL MICROAMBIENTE TUMORALE

Il microambiente tumorale è determinato da due gruppi di cellule a comportamento immunosoppressivo: le cellule T CD4⁺ regolatrici (**Treg**) e le cellule soppressive mielo-derivate (**MDSC**) (fig. 5).

L'azione soppressiva delle cellule Treg è mediata dalla secrezione di citochine inibitorie: IL-10, TGF- β , IL-35, IL-27. La loro capacità inibitoria e di eliminazione delle cellule effettrici è sostenuta dall'espressione di due molecole Foxp3 e CD25.

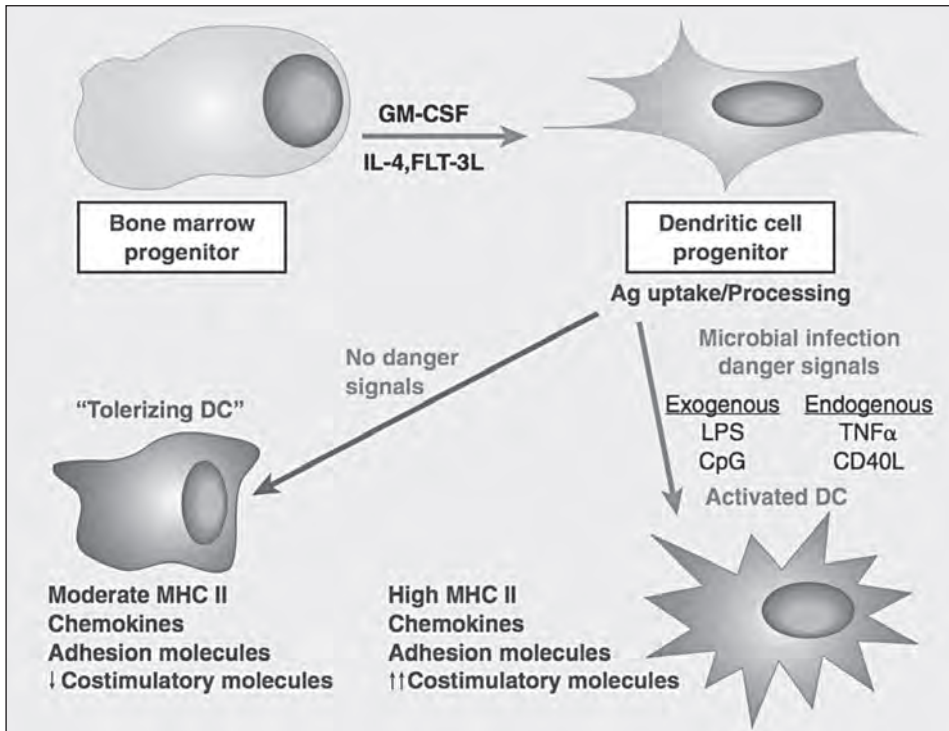


Fig. 3

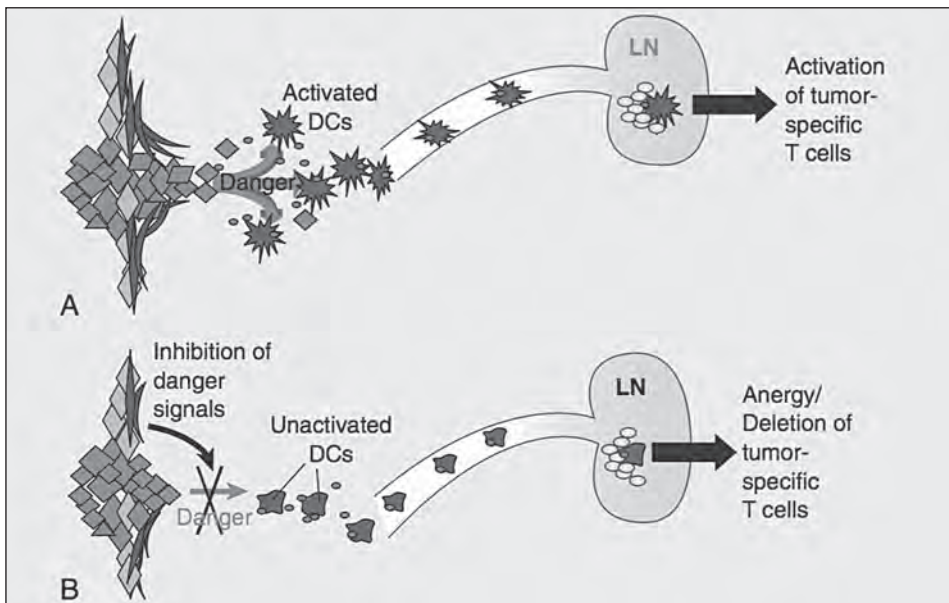


Fig. 4

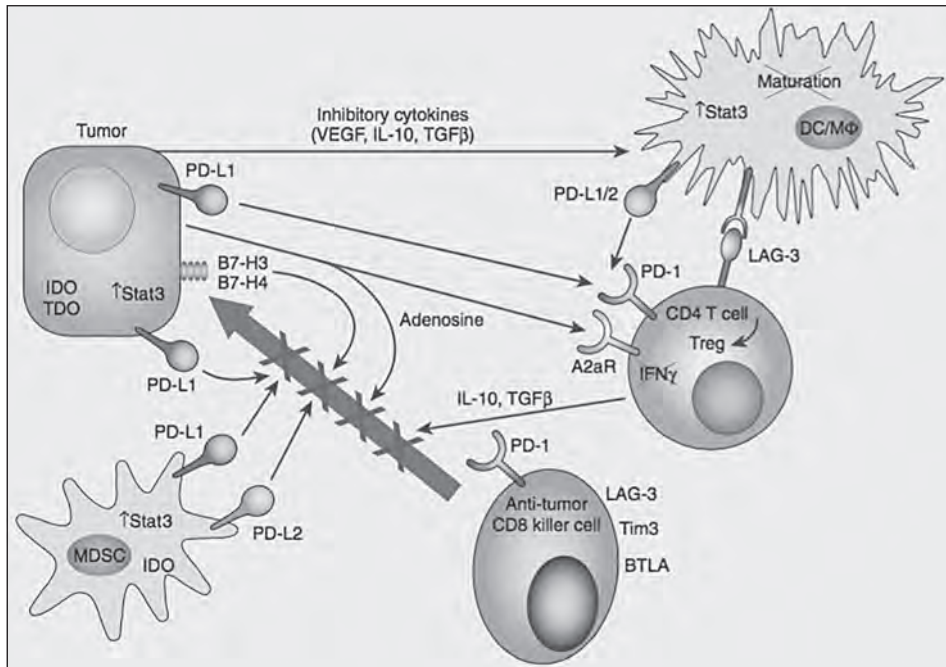


Fig. 5

Le cellule **MDSC** costituiscono invece una popolazione eterogenea che si espande nel cancro, nell'infiammazione e nelle infezioni. Le caratteristiche delle MDSC sono: l'origine mieloide, lo stato immaturo e la considerevole abilità a sopprimere le risposte delle cellule T. Il loro ruolo è ambivalente nel sistema adattivo e innato. L'influenza nella risposta innata avviene mediante modulazione nella produzione di citochine da parte dei macrofagi. Le azioni delle MDSC si estendono anche all'angiogenesi tumorale, all'invasione cellulare ed alla metastatizzazione. Le citochine IL-6 ed IL-10 sono potenti stimoli per l'attività e la persistenza di MDSC mediante l'attivazione della via STAT3.

L'ambiente in cui sono immerse le cellule soppressive è composto da numerose molecole inibitorie, espresse sia dalle cellule tumorali che dalle cellule ad azione soppressiva. Nell'insieme sono enzimi che metabolizzano aminoacidi prodotti dai linfociti, citochine che inibiscono la risposta immunitaria delle cellule effettrici e ligandi di membrana che fissano i recettori linfonodali nei cosiddetti, "checkpoint", punti di controllo.

I prodotti metabolici includono specie reattive dell'ossigeno (ROS) e specie reattive dell'azoto (RNS).

Una molecola importante nell'inibizione della risposta immunitaria è l'indolamina 2,3 diossigenasi (IDO); è secreta da cellule DC e dal tumore. Il meccanismo d'azione di questa molecola è l'alterazione del catabolismo del triptofano che rende innocue le cellule T attivate, sensibili alla riduzione del triptofano.

Un altro catabolita del metabolismo del triptofano, la kynurenina, ha effetti potenti sulla promozione di Treg, ed in determinate circostanze può favorire lo sviluppo di linfociti T helper 17 Th17 che secernono IL 17, nota citochina ad azione procarcinogenica.

6. INIBIZIONE IMMUNITARIA COMBINATA LIGANDO-RECETTORE

I due sistemi ligando-recettore più studiati in immunoterapia sono il **CTLA4** (CD152) e **PD1** (CD279) (fig. 6).

CTLA4 è antagonista del recettore CD28, inibisce l'attivazione delle cellule CD4 T helper ed incrementa l'attività soppressiva delle Treg. La relazione tra Treg e CTLA4 è regolata dal fattore di trascrizione Foxp3 che favorisce l'espressione di CTLA4 e l'attivazione di Treg.

Il sistema **PD1**, ha nell'infiammazione secondaria ad un'infezione ed in condizioni di autoimmunità, un ruolo fondamentale nel limitare l'attività periferica dei linfociti T. Anche nel microambiente tumorale inibisce l'attivazione delle cellule T, blocca il sistema recettoriale, modifica la durata di esposizione dell'antigene da parte di APC ed il contatto cellula T-bersaglio. Il risultato di questi processi è l'induzione dell'immunosoppressione.

Rispetto al sistema CTLA4, PD1 è espresso più diffusamente, è attivato non solo nei linfociti T ma anche B e nelle cellule NK; inibisce a cascata le cellule T effettrici, NK e la produzione anticorpale.

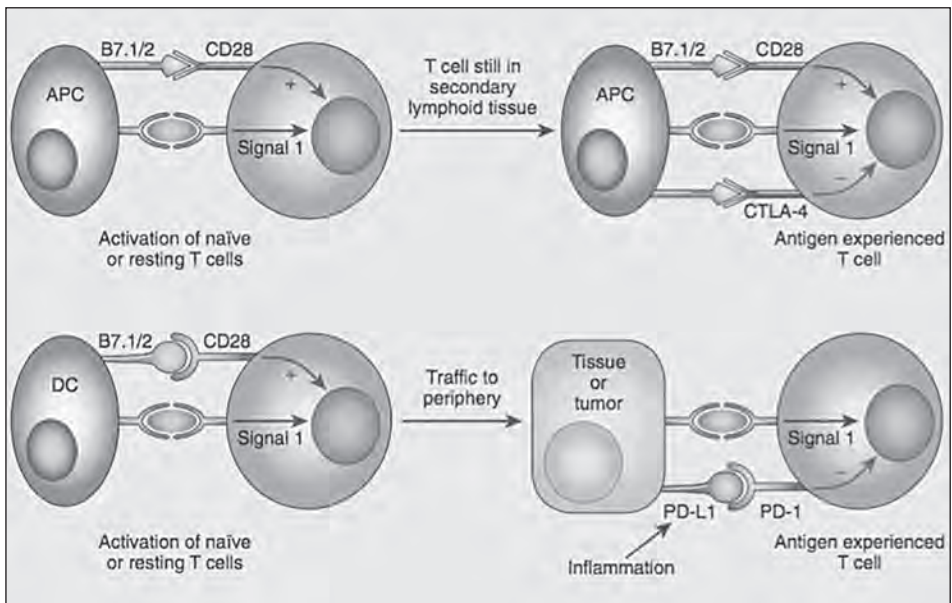


Fig. 6

La sua espressione e quella del suo ligando B7-H1 sono significativamente aumentate nei linfociti infiltranti il tumore TIL, e sono condizionate dall'attivazione delle vie PI3K-AKT e STAT3 e dalla presenza di $\text{INF}\gamma$.

La peculiarità di PDL1/B7-H1 è la resistenza adattiva (fig. 7), la capacità di contrastare la risposta anti-tumorale presente in neoplasie in fase avanzata aumentando l'espressione dei ligandi delle vie recettoriali inibitorie per i linfociti tumore-specifici. L'infiltrazione linfocitaria e la presenza di $\text{INF}\gamma$, correlata all'espressione PDL1/B7-H1 identifica categorie di tumori infiammatori e non infiammatori. Questa correlazione può presentarsi in maniera non omogenea all'interno dello stesso tumore ed identificare aree PDL1/B7-H1 positive o negative.

CONCLUSIONI

L'ipotesi che il sistema immunitario nei tumori solidi del capo collo e in particolare della laringe contrasti o promuova il cancro, è tuttora dibattuta. Tra le prove a favore della risposta antitumorale del sistema immunitario vanno considerati:

1. la capacità delle cellule immunitarie innate, i NK ed i macrofagi, opportunamente attivati ad eliminare le cellule neoplastiche,

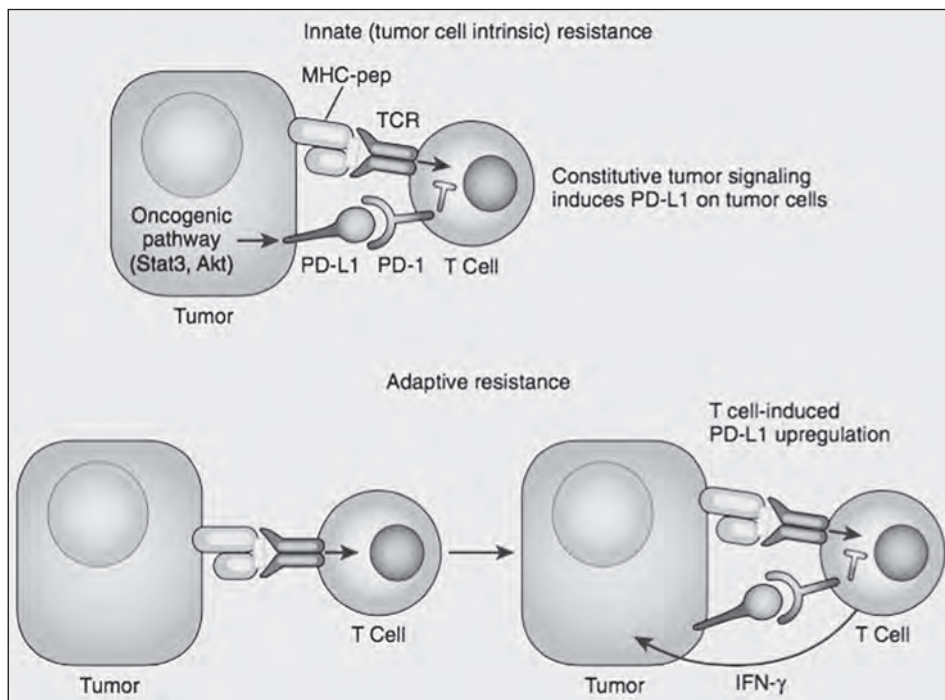


Fig. 7

2. gli stimoli delle cellule dendritiche DC ad attivare i linfociti T helper,
3. la presenza di cellule immunitarie infiltranti il tumore (per alcuni sottotipi di tumore).

Il ruolo immunologico di promozione della crescita tumorale è invece svolto, in maniera prevalente, dalla popolazione di cellule soppressive mielo-derivate MDSC, che producono fattori di crescita, angiogenici e metastatici.

Nonostante non ci siano delle evidenze specifiche per le lesioni laringee, dalla conoscenza dei meccanismi generali appena descritti possiamo trarre delle considerazioni utili per eventuali indagini future.

La prima riguarda la via di evasione immunitaria e di progressione tumorale mediata dal sistema **PD1-PDL1**.

L'espressione del ligando-recettore è una caratteristica distintiva di ciascun tumore e, in condizioni di maggiore attivazione, potrebbe essere responsabile dei rischi di persistenza di malattia dopo un'asportazione chirurgica. La distribuzione disomogenea di PD1-PDL1 all'interno della stessa neoplasia, dimostrata in modelli animali, potrebbe essere un'altra causa di fallimento del trattamento.

La seconda considerazione si riferisce alle cellule **MDSC** che costituiscono il nodo principale dell'immunità innata e adattiva anche per i tumori solidi. Nei tumori della laringe la modulazione del microambiente indotta dalle MDSC potrebbe spiegare alcune caratteristiche di crescita infiltrativa e di persistenza tumorale. Studi preclinici su inibitori delle MDSC nei tumori del capo collo hanno evidenziato incoraggianti risultati sulla diminuzione sierica dei linfociti T regolatori.

Malgrado questi studi molecolari-immunologici siano alquanto suggestivi e stimolanti, la persistenza/recidiva del tumore laringeo dopo chirurgia parziale non è spiegabile con la sola analisi dell'interazione sistema immunitario-cancro ma richiede indubbiamente la ricerca di altri fattori.

Lo studio dell'immunologia nel cancro ha ricevuto negli ultimi anni una promettente accelerazione. Ci auguriamo che possa essere presto impiegato nella pratica clinica per individuare i pazienti a rischio di persistenza o recidiva di neoplasia della laringe affinché si riesca a modulare il trattamento in funzione della prognosi.

Bibliografia

1. Veglia F, Gabrilovich DI. Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Current Opinion in Immunology*. 2017;45:43-51.
 2. Guo T, Califano JA. Molecular biology and immunology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24:397-407.
 3. Bauman JE, Ferris RL. Integrating novel therapeutic monoclonal antibodies into the management of head and neck cancer. *Cancer*. 2014;120(5):624-32.
 4. Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1: PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2014;50(7):627-32.
 5. Weed DT, Vella JL, Reis I, et al. Tadalafil reduces myeloid derived suppressor cells and regulatory T cells and promotes tumor immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;21:39-48.
 6. Dmitry I. Gabrilovich and Srinivas Nagaraj. Myeloid-derived-suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009 March;9(3):162-174.
 7. Serafini P, Meckel K, Kelso M, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Trace Elem Exp Med* 2006;203(12):2691-702.
-
-

LA VALUTAZIONE DELLE METODICHE DI ANALISI CLINICO-STATISTICA NEGLI INSUCCESSI ONCOLOGICI

L. DELLA VECCHIA, F. BANDI, G. PAVAN, A. PRETI

INTRODUZIONE

La statistica può essere definita come quell'insieme di metodi di natura logica e matematica atti a raccogliere, analizzare ed interpretare dati numerici o numerabili per cui l'applicazione della statistica alla metodologia della ricerca, e quindi anche in ambito medico, permette una più corretta ed obiettiva interpretazione dei fenomeni osservati esprimendo un differente grado di credibilità dei risultati ottenuti.

Quando l'oggetto della valutazione è "l'uomo" nascono una serie di problematiche di tipo metodologico:

- variabilità: cioè tutti i fenomeni biologici sono caratterizzati da una variabilità estrema sia nello stesso soggetto che tra soggetti diversi;
- multidimensionalità: è indispensabile indagare su diversi aspetti del soggetto anche se l'obiettivo è una specifica patologia per cui non ci si può limitare alla rilevazione della presenza-assenza della patologia in oggetto ma si deve focalizzare l'attenzione su altre dimensioni ad essa associate che potrebbero modificare e condizionare la corretta conoscenza del fenomeno;
- il soggetto in studio è condizionato dal contesto in cui vive e quindi l'ambiente sociale, familiare, lavorativo possono intervenire determinando una interazione tra uomo e ambiente.

Queste considerazioni ci esplicitano la necessità di un metodo di approccio rigoroso.

La statistica in ambito medico può essere pertanto considerata il momento empirico della scienza che ci fornisce la metodologia per lo studio del soggetto vivente e quindi è intesa come la metodologia generale per lo studio dei fenomeni collettivi e delle relative variabilità attraverso:

- l'osservazione dei fenomeni,
 - la traduzione in simboli,
 - l'evidenza delle irregolarità,
 - la verifica di ipotesi.
-
-

La statistica in medicina contribuisce quindi alla conoscenza dei fenomeni biologici fornendoci le metodologie per analizzare la variabilità, scomponendola nelle sue componenti di tipo sistematico, pertanto attribuibile ad una causa, e di tipo causale, cioè che non è associabile ad una causa.

All'interno poi della scienza statistica si possono individuare due aspetti principali che raggruppano specifiche metodologie:

1. la statistica descrittiva nella quale gli strumenti analitici hanno il compito di organizzare, elaborare e presentare i dati,
2. la statistica inferenziale nella quale le metodologie servono trarre le conclusioni a partire dai risultati forniti da un campione rappresentativo.

EVIDENCE BASED MEDICINE

Per poter valutare la disponibilità di metodiche di analisi clinico statistiche nella valutazione degli insuccessi della chirurgia ricostruttiva della laringe è di fondamentale importanza la disponibilità di criteri chiari per la definizione del trattamento standard e attualmente questi sono rappresentati dai criteri proposti dalla Evidence Based Medicine (EBM) ovvero la “medicina basata sulle evidenze” o la “medicina delle prove di efficacia”, un metodo clinico ideato per il trasferimento delle conoscenze derivanti dalle ricerche scientifiche alla cura dei singoli pazienti.

David L. Sackett, considerato il padre del metodo, ha definito nel 1996 l'EBM come “l'uso esplicito e coscienzioso delle migliori prove scientifiche nel prendere decisioni nella pratica medica” (Sackett, 1996).

Prima di allora, benchè i medici utilizzassero dati scientifici per la cura dei pazienti, non vi era una metodologia formalizzata per il confronto di tali dati. Nella storia dell'EBM possiamo individuare alcune tappe.

1972: Archibald Cochrane, epidemiologo inglese, nel suo libro “*Effectiveness and efficiency*” esprime la propria preoccupazione nel constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili ed aggiornate le revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria.

1981: i ricercatori della McMasterMedical School pubblicano in Canada “*How to read clinical journals*” una serie di articoli tradotti in sette lingue per l'importanza che viene loro riconosciuta, sulle modalità di lettura e valutazione critica della letteratura medica.

1986: l'attenzione dei metodologi si sposta sul modo di utilizzare la letteratura biomedica per affrontare specifici problemi clinici.

1991: l'espressione “evidence-based medicine” compare per la prima volta in letteratura come titolo di un editoriale della rivista “ACP Journal Club” dell'American College of Physicians.

1992: il movimento della EBM viene presentato sulla rivista dell'American Medical Association.

1993: viene fondata la Cochrane Collaboration, un gruppo di lavoro internazionale, indipendente e no profit, per preparare, aggiornare e diffondere revisioni sistematiche degli studi clinici sugli effetti dell'assistenza sanitaria, in modo da fornire le basi per la pratica clinica fondata su prove scientifiche.

Nel 1996, come detto sopra, D. L. Sackett in un articolo sul *British Medical Journal* chiarisce cosa sia l'EBM ed inoltre, a coloro che obiettavano come fosse difficile trasferire i risultati delle ricerche alla pratica clinica sul singolo paziente, precisa che: *“praticare la EBM significa integrare l'esperienza clinica individuale con le migliori conoscenze derivanti dalla revisione sistematica delle ricerche cliniche.*

Senza l'esperienza clinica, la pratica rischia di subire la tirannia delle prove scientifiche, perché anche le migliori evidenze possono essere inapplicabili o inappropriate per il paziente. Senza utilizzare i migliori risultati della ricerca clinica, la pratica rischia di divenire rapidamente obsoleta, con danno per il paziente.

Nessuna delle due, da sola, è sufficiente”.

L'EBM si basa sulla revisione sistematica e sulle meta-analisi riunendo ed esaminando i risultati della ricerca in una data area permettendo la valutazione critica dei risultati della ricerca clinica nell'intenzione di fornire le più accurate decisioni terapeutiche.

La meta-analisi è un insieme di tecniche statistiche quantitative che si propone di combinare i risultati ottenuti da diversi studi allo scopo di ottenere un unico dato di sintesi: essa rappresenta dunque un resoconto sintetico, ma rigoroso, per la pratica della medicina basata sui risultati della ricerca clinica (EBM) e aggiunge alla revisione sistematica una combinazione quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi.

Non sempre però è possibile effettuare una meta-analisi in considerazione della tipologia degli studi rinvenuti, della loro qualità e variabilità nei risultati o a causa del quesito della revisione della letteratura.

Le revisioni sistematiche (RS) e le meta-analisi (MA) offrono un quadro riassuntivo, accurato ed affidabile di uno specifico argomento fornendo misure globali di efficacia più precise e riproducibili: esistono quindi diversi motivi per i quali oggi è importante saper produrre ed interpretare questo tipo di pubblicazioni.

Il primo è rappresentato appunto dal sistema EBM secondo il quale le RS/MA occupano il gradino più elevato nella scala gerarchica delle evidenze scientifiche, al di sopra anche dei trial clinici randomizzati (RCT).

Esse costituiscono le prove più valide dell'efficacia o meno di un trattamento e le basi più affidabili per raccomandazioni in ambito diagnostico o terapeutico.

Per quanto attiene all'argomento in trattazione, la RS su varie banche dati ha fornito scarsi risultati: la motivazione è da ricercarsi nel fatto che non si dispone di pubblicazioni specificatamente rivolte ad outcome legati agli insuccessi chirurgici, essendo essi stati trattati contestualmente con la let-

teratura creata attorno alle casistiche maggiormente significative per tale argomento e per l'assenza di livelli di evidenza che rispondano ai canoni proposti dalla EBM.

Perché un argomento risponda ai criteri di "good clinical practice" forniti dalla EBM deve essere rispettata una determinata metodologia che richiede:

1. definizione degli obiettivi di uno studio: la scelta dell'outcome impone come lo studio dovrà essere condotto.
2. Ricerca dell'evidenza scientifica disponibile sull'argomento trattato.
3. Analisi critica della letteratura: nell'approccio ad un quesito clinico bisognerebbe essere in grado di poter dedurre dalla letteratura disponibile il grado di evidenza riguardo all'obiettivo dello studio che si vuole condurre. È inoltre importante rilevare i metodi utilizzati per poter identificare in un dato studio potenziali bias clinici o metodologici e quindi la valutazione della qualità dei risultati espressi è forse l'aspetto più critico nell'applicare tale metodologia. Per esempio, per quanto riguarda il tumore laringeo, in alcuni studi non viene indicata, a parità di stadio, la localizzazione glottica o sovraglottica della neoplasia, con conseguenti difficoltà di comparazione fra gli outcome oncologici (tendenza alla diagnosi più precoce nei tumori glottici e minore stadio linfonodale rispetto ai tumori sovraglottici) e gli outcome funzionali (differenti inci-

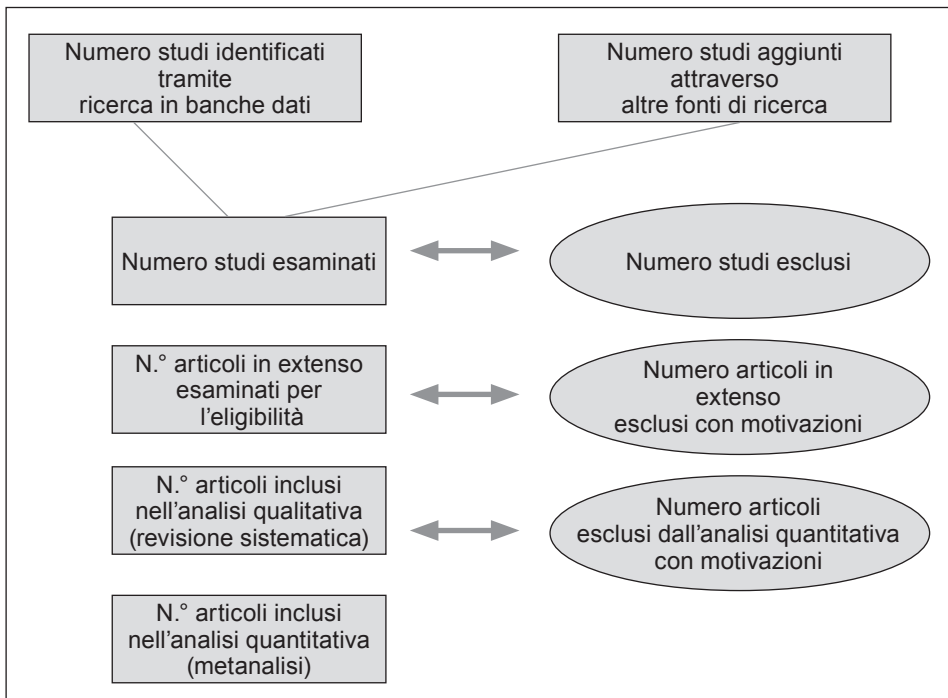


Fig. 1

denza post-trattamento della disfonia e della disfagia in funzione della sede glottica/sovraglottica della lesione neoplastica).

4. Applicazione dei risultati della ricerca bibliografica alla pratica clinica: perché la ricerca bibliografica riesca ad impattare sulle scelte cliniche in analisi bisogna che l'oggetto dello studio risponda ad adeguati criteri di attendibilità (reliability), validità (validity) e revisione (auditing) degli outcome.
5. Revisione dei propri outcome: analizzare i risultati della metodica in esame e quindi gli outcome decisi in principio avvalendosi di strumenti riproducibili, che misurino l'impatto concreto sulla pratica clinica dell'oggetto in esame attraverso scale di valutazione obiettive, validate, se possibile, dalla letteratura

Per quanto riguarda gli outcome, nel contesto dell'oncologia, gli strumenti normalmente utilizzati sono:

- **Overall Survival (OS)**: intervallo di tempo dalla data di diagnosi o dall'inizio del trattamento al momento dell'ultima valutazione presa in considerazione.
- **Overall Survival Rate o Survival Rate (OSR/SR)**: percentuale della popolazione in uno studio (o in un gruppo di trattamento) ancora viva a un dato momento in esame dopo la diagnosi o il trattamento di un determinato tumore. Spesso valutata a 5 anni dal trattamento,
- **Disease Specific Survival Rate (DSS)**: percentuale di soggetti in uno studio o gruppo di trattamento che non sono deceduti per una specifica patologia in un determinato periodo di tempo. L'intervallo normalmente viene considerato a partire dal trattamento fino alla morte per patologia. I soggetti morti per altra causa non vengono considerati in questo parametro,
- **Disease Free Survival (DFS)**: intervallo di tempo dal termine di un trattamento primario senza segni o sintomi di malattia.

Spesso utilizzato nei clinical trial per verificare l'efficacia di un trattamento e denominato anche **Relapse/Recurrence Free Survival (RFS)**,

- **Loco-Regional Control Rate (LRC)**: percentuale di pazienti che non presentano patologia nelle sedi di T e N al momento dell'ultima valutazione a partire dal trattamento primario.

Un altro aspetto imprescindibile è rappresentato dalla conoscenza dei tipi di studio disponibili e dei loro rispetti pregi e limitazioni. Gli studi si dividono in 2 gruppi:

1. osservazionali,
2. sperimentali.

Negli studi osservazionali lo sperimentatore si limita ad analizzare l'oggetto in esame osservando gli eventi che si verificano senza poter interfe-

rire in alcun modo: si distinguono in questo contesto gli studi in cui non vi è una comparazione fra gruppi (case report e case series utili rispettivamente per analizzare eventi rari o esperienze relative a trattamenti nuovi e complessi) e quelli con un gruppo di controllo rappresentati dagli studi di coorte che costituiscono una forma di studio in cui si osserva longitudinalmente un gruppo di soggetti esposti a determinati fattori di rischio a confronto con un altro gruppo rappresentato da soggetti di controllo non esposti ai medesimi fattori per valutare l'impatto di questi sullo sviluppo di una determinata patologia.

Fanno parte degli studi osservazionali anche quelli cosiddetti caso-controllo in cui si confronta una popolazione affetta da una determinata patologia con gruppo di controllo simile ma privo di malattia al fine di valutarne l'esposizione a possibili determinanti.

Gli studi sperimentali sono invece rappresentati dai trial clinici controllati randomizzati (Randomized Clinical Trials – RCT) che rappresentano gli studi con maggiore livello di evidenza, essendo gli unici capaci di evitare determinati fattori di confondimento.

Questi studi presentano però alcune limitazioni che sono rappresentate dalla difficoltà nel prendere in esame patologie rare, dall'elevato costo, dalle difficoltà nel reclutamento e nella conduzione dello studio nonché dalla difficile applicazione di questo genere di studi a popolazioni complesse.

In questo tipo di studio i soggetti vengono assegnati casualmente ad un gruppo sottoposto al trattamento in esame piuttosto che al trattamento giudicato standard o ad un placebo. La randomizzazione fa sì che si riduca la probabilità di un bias di selezione in cui ad esempio lo sperimentatore assegna un soggetto ad un gruppo o all'altro in funzione di preferenze o aspettative personali; questi studi possono essere condotti in singolo, doppio o triplo cieco.

Attraverso la valutazione del design di studio e della metodologia in esso proposta, i lavori possono quindi garantire una determinata "forza" di raccomandazione per un particolare intervento: è sulla base di questo particolare e rigoroso sistema che vengono infine prodotte le linee guida rivolte alla diagnosi ed al trattamento di specifiche patologie.

Alla luce di queste considerazioni, appare chiaro, come la letteratura sulla chirurgia oncologica laringea con preservazione d'organo presenti delle limitazioni che solo degli studi rigorosi possono superare.

Le difficoltà nell'applicare questa metodologia sono evidenti nel trattamento del cancro laringeo.

Analizzando le attuali linee guida italiane (AIOCC) ed internazionali (NCCN) emerge come vengano fornite indicazioni precise di trattamento negli stadi avanzati (cT4b, N0-3) e negli stadi precoci (cTis-2, N0), lasciando ampia discrezionalità nel trattamento degli stadi "intermedi".

Secondo una recente revisione della letteratura [Riga] le ragioni da addurre a tale discrezionalità sono da ricercare nella ampia diversità nei

disegni di studio disponibili, infatti i diversi lavori proposti nella ricca letteratura disponibile su questo argomento, differiscono per:

1. tipo di popolazione inserita nello studio,
2. outcome primari,
3. morbidità permanenti e transitorie correlate al tipo di trattamento,
4. tipo di trattamento delle recidive
5. assenza di multicentricità dei dati ottenuti.

1. Popolazione

Nella revisione della letteratura il fattore maggiormente responsabile della scarsa comparabilità dei dati sembra essere rappresentato dalla vasta diversità di tipologie di studi che, invece di chiarire, aggrava le controversie esistenti e rende necessaria una interpretazione attenta dei risultati pubblicati.

Un primo bias è rappresentato dal raggruppamento, per ottenere coorti più ampie, di popolazioni di pazienti eterogenee per differente grado di T ed N e di conseguenza stadio di malattia. Queste coorti sebbene più numerose, risultano alterare le analisi statistiche, portando ad outcome oncologici migliori o peggiori in funzione della proporzione di stadi precoci di malattia all'interno della coorte.

Un ulteriore bias è rappresentato dalla scarsa precisione nella definizione della localizzazione della sede anatomica del tumore (laringe, orofaringe, ipofaringe) che impatta sulla resecabilità chirurgica.

La non responsività a chemio-radioterapia è poco valutata in letteratura e soprattutto l'esclusione dei pazienti non responder dall'analisi finale dei dati rappresenta un ulteriore fattore di confondimento.

Infine l'eleggibilità alla laringectomia parziale può variare a seconda delle capacità ed esperienza del chirurgo o dell'istituto che presenta i dati.

2. Outcome primari

Nella valutazione degli outcome primari non è possibile ottenere risultati comparativi fra chirurgia conservativa, che sia una laringectomia ricostruttiva o una chirurgia laser transorale, rispetto ai trattamenti non chirurgici.

Le casistiche proposte, soprattutto nella chirurgia ricostruttiva, non differenziano dettagliatamente la sede glottica o sovraglottica della neoplasia laringea con conseguenti difficoltà di comparazione fra outcome oncologici (tendenza alla diagnosi più precoce nei tumori glottici e minore stadio linfonodale rispetto ai tumori sovraglottici) ed outcome funzionali (differente incidenza post-trattamento della disfonia e della disfagia in funzione della sede glottica/sovraglottica della neoplasia).

Differenze nei protocolli di follow-up, in relazione alle tempistiche dei controlli e alle tecniche di valutazione (endoscopia vs imaging) possono influenzare il local control rate e la disease free survival.

Esistono infine significative differenze nella scelta e valutazione degli outcome, per una stessa tecnica chirurgica, fra strutture e chirurghi diversi.

3. Morbidità permanenti e transitorie correlate al tipo di trattamento

Attualmente non esistono studi che quantifichino l'impatto sulla qualità della vita dovute a complicanze a breve o a lungo termine conseguenti ai trattamenti, chirurgici e non, dei tumori laringei.

4. Trattamento delle recidive

Un bias nella comparazione delle tecniche chirurgiche risiede inoltre nel trattamento delle recidive: alla chirurgia ricostruttiva della laringe non può seguire una terapia adiuvante radioterapica senza che questa non ne infici i risultati funzionali. Questo rende difficilmente comparabile questo trattamento con altre soluzioni che invece possono avvalersi di ulteriori trattamenti adiuvanti con preservazione d'organo.

5. Assenza di multicentricità dei dati ottenuti

Al momento attuale non esistono studi randomizzati controllati, per cui la letteratura si basa su studi retrospettivi, che presentano l'esperienza e i risultati di un centro specializzato.

CONCLUSIONI

Le differenze prima esposte per quanto riguarda i trattamenti pre e post-operatori, lo staging e le sottosedie anatomiche, non sempre definibili, non rendono possibile una metanalisi dei risultati e pertanto la valutazione di metodiche di analisi clinico statistica nella valutazione degli insuccessi oncologici.

L'assenza di una comparazione diretta degli outcome primari, rispetto alla laringectomia totale storicamente considerata il gold standard per i tumori "intermedi" ed avanzati della laringe, rappresenta un'ulteriore limitazione.

Alla luce di queste considerazioni, appare chiaro come la letteratura sulla chirurgia oncologica laringea con preservazione d'organo, sebbene ampia, presenti delle limitazioni che solo degli studi rigorosi, capaci di fornire un consensus sul trattamento dei tumori laringei con una adeguata valutazione degli outcome, possono bypassare.

Non bisogna poi dimenticarsi delle esigenze specifiche di ogni paziente e di come, la laringectomia ricostruttiva, rappresenti un limpido esempio della necessità di coagulare insieme expertise chirurgica e strutture altamente specializzate in grado di fornire tutte le figure professionali coinvolte nella riabilitazione deglutitoria e fonatoria dopo la chirurgia, al fine di poter assicurare un adeguato standard di cura.

Bibliografia

- Bruzzi P. Aspetti metodologici e statistici degli studi clinici in oncologia. Roma: SSFA; 2013 Novembre 11.
 - Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Contemp Clinical Trials*. 1981;2(1):31-49.
 - Cicchetti A, Marchetti M. Manuale di Health Technology Assessment. Il pensiero Scientifico Editore: 2010.
 - Fisher CG, Wood KB. Introduction to and techniques of evidence-based medicine. *Spine (PhilaPa 1976)*. 2007 Sep 1;32(19 Suppl):S66-72.
 - Hung BT, Long NP, Hung le P, Luan NT, Anh NH, Nghi TD, Hieu MV, Trang NT, Rafidinarivo HF, Anh NK, Hawkes D, Huy NT, Hirayama K. Research trends in evidence-based medicine: a joinpoint regression analysis of more than 50 years of publication data. *PLoS One*. 2015 Apr 7;10(4):e0121054
 - Leone CA, Capasso P, Orabona P, Accornero M, Galdierrri M. La disfagia. In: *Complicanze e sequele nella chirurgia del collo. Relazione ufficiale AOOI*. 2014. pp 103-124.
 - Linee guida multidisciplinari AIOCC-AIRO-AIOM Tumori della testa e collo. Algoritmi diagnostico-terapeutici, versione 2 (aprile) 2012.
 - Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. "CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Br Med J*. 2010;340:c869.
 - Nanni O. Lecture: "Metodologia della ricerca sulle terapie di supporto". Focus su terapie di supporto. Bologna: Maggio 2016.
 - National Comprehensive Cancer Network. *Head and Neck cancers (Version 2.2014)*.
 - Pisani P, Dosdegani R, Colombo A, Aluffi-Valletti P, Pia F. Chirurgia ipofaringo-laringea "open". In: *Complicanze e sequele nella chirurgia del collo. Relazione ufficiale AOOI*. 2014. pp 165-191.
 - Riga M, Chelis L, Danielides V, Vogiatzaki T, Pantazis TL, Pantazis D. Systematic review on T3 laryngeal squamous cell carcinoma; still far from a consensus on the optimal organ preserving treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jan;43(1):20-31.
 - Sackett DL, Straus S, Richardson SR, et al. *Evidence-Based Medicine: how to practice and teach EBM*. London: Churchill Livingstone; 2000.
 - Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ: British Medical Journal*. 1996;312(7023):71-72.
 - Succo G, Fantini M, Rizzotto G. Supratracheal partial laryngectomy: indications, oncologic and functional results. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr;25(2):127-132.
 - Tombesi M. *Medicina basata sulle prove di efficacia, Enciclopedia della Scienza e della Tecnica (2007)*.
 - <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
-

INDICE



PRESENTAZIONE

G. DANESI " 5

PREFAZIONE

O. NARRACCI " 7

INTRODUZIONE

M. BARBARA " 9

AUTORI " 11**PARTE GENERALE****CENNI DI FISIOLOGIA E
ANATOMIA CHIRURGICA DELLA LARINGE**

P. PETRONE, F. BARBARA, P. DALENA, E. DALENA " 21

**CLASSIFICAZIONI
DELLE LARINGECTOMIE RICOSTRUTTIVE**M. G. COLUCCI, M. BARBARA,
F. CARITI, V. I. DIBENEDETTO, F. BARBARA " 35**INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI
ALLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA
DELLA LARINGE**

P. PETRONE, C. RUSSO, E. DALENA, D. PETRONE " 41

**I TOPICS CHIRURGICI CHE CONDIZIONANO
IL RISULTATO ONCOLOGICO
NELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE**

M. G. RUGIU, S. BORDACCHINI, M. PIEMONTE " 51

**I TOPICS CHIRURGICI
CHE CONDIZIONANO I RISULTATI FUNZIONALI
NELLE LARINGECTOMIE RICOSTRUTTIVE**M. BARBARA, F. CARITI, V. I. DIBENEDETTO,
N. QUARANTA, F. BARBARA, T. MAINO, A. MASELLI DEL GIUDICE " 59**I FATTORI PREDITTIVI E DETERMINANTI
DELL'INSUCCESSO TERAPEUTICO**

C. MIANI " 73

CORRELAZIONE ANATOMOPATOLOGICA E RISCHIO DI RECIDIVA

P. BOCCASSINI " 79

LA VALUTAZIONE FUNZIONALE POST-CHIRURGICA

M. L. FIORELLA, V. DI NICOLA, T. MAINO, F. BARBARA " 87

LE COMPLICANZE CHIRURGICHE POST-OPERATORIE CHE CONDIZIONANO IL RECUPERO FUNZIONALE

A. BERTOLIN, M. LIONELLO,
M. LUCIONI, G. RIZZOTTO " 95

IL RUOLO DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE NELLA VALUTAZIONE PREOPERATORIA DELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELLA LARINGE

S. BAMBACE, G. LOVINO, S. CARBONE,
A. ERRICO, P. DI BITONTO, M. BRANDI " 109

IL FOLLOW-UP ONCOLOGICO NEI PAZIENTI AD ALTO E BASSO RISCHIO

F. CARITI, F. BARBARA, G. GATTULLI, V. CALABRESE,
M. G. COLUCCI, A. MASELLI DEL GIUDICE, M. BARBARA " 115

IL FOLLOW-UP FUNZIONALE NEI PAZIENTI AD ALTO E BASSO RISCHIO

V. MANNI, M. GRASSO, G. DANESI " 123

PARTE SPECIALE

L'ANALISI CRITICA DEI FATTORI PREDITTIVI E DETERMINANTI DELL'INSUCCESSO ONCOLOGICO

E. CROSETTI, V. MONTICONE, G. SUCCO " 135

L'ANALISI CRITICA DEI FATTORI PREDITTIVI E DETERMINANTI DELL'INSUCCESSO FUNZIONALE

A. PALUMBO " 155

LE SEDI DI RECIDIVA SU T ED N

M. SIMONE, E. VESPERINI,
D. TASSONE, C. VITI, A. CAMAIONI " 167

**IL RAZIONALE DELLA VALUTAZIONE
CLINICO-STRUMENTALE PRE-OPERATORIA
NELLA RESTADIAZIONE**

E. CROSETTI, G. ARRIGONI, G. SUCCO " 183

I FATTORI DETERMINANTI LA RECIDIVA SUL T

M. SESSA, D. SALSÌ, D. CUDA " 201

I FATTORI DETERMINANTI GLI INSUCCESSI SU N

S. ZORZI, M. ATAC, M. ANSARIN " 207

LE CAUSE DI INSUCCESSO FUNZIONALE

C.A. LEONE, S. SICIGNANO,
G. RUSSO, M. MAFFEI, P. CAPASSO " 217

**LA VALUTAZIONE INTERDISCIPLINARE
DEGLI INSUCCESSI ONCOLOGICI**

L. CASSANO, A. D'ECCLESIA,
T. ARAGONA, L. TOPAZIO, R. COCCHI " 225

**LA VALUTAZIONE INTERDISCIPLINARE
DEGLI INSUCCESSI FUNZIONALI**

N. PIZZORNI, L. SCARPONI, F. MOZZANICA,
P. MARUZZI, D. GINOCCHIO, A. SCHINDLER " 235

**IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO
DEGLI INSUCCESSI SU N**

M. RADICI, D. CRESCENZI, L. DE CAMPORA,
L. FIRRISI, A. INCAMMISA, G. CIGLIA, M. LAUS " 245

**IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO
DEGLI INSUCCESSI SUL T CON CHIRURGIA OPEN**

G. CRISTALLI, G. MERCANTE, R. PELLINI,
P. MARCHESI, V. MANCIOCCO, F. DI GIULIANO, G. SPRIANO " 259

**IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO
DEGLI INSUCCESSI FUNZIONALI
CON CHIRURGIA ENDOSCOPICA FLESSIBILE**

M. STACCHINI, A. RICCI MACCARINI,
F. PIERI, M. FERRINI, C. FABBRÌ, M. MAGNANI " 275

**IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO
DEGLI INSUCCESSI SUL T
CON CHIRURGIA LASER**

L. PRESUTTI, G. MOLINARI, G. MOLTENI " 287

IL PROTOCOLLO DI RECUPERO CHIRURGICO DEGLI INSUCCESSI SUL T CON CHIRURGIA ROBOTICA

C. VICINI, F. MONTEVECCHI,
G. D'AGOSTINO, G. MECCARIELLO " 295

LA CHIRURGIA FUNZIONALE PER VIA ESTERNA NELLA DISFAGIA DOPO INTERVENTI DI LARINGECTOMIA PARZIALE

C. FABBRI, F. MOROLLI, M. STACCHINI, M. FERRINI,
F. PIERI, A. RICCI MACCARINI, M. MAGNANI " 303

IL PROTOCOLLO LOGOPEDICO DEL RECUPERO FUNZIONALE

T. MAINO, F. BARBARA, F. CARITI, M. L. FIORELLA,
V. DI NICOLA, V. I. DIBENEDETTO, M. BARBARA " 315

IL PROTOCOLLO DI RECUPERO ONCOLOGICO E RADIOTERAPICO

A. ERRICO, A. CRISTOFANO,
C. MALCANGI, M. BRANDI, S. BAMBACE " 333

IL RUOLO DELL'IMAGING NELLA CHIRURGIA ONCOLOGICA LARINGEA

G. D. PALLADINO, J. BAGNOLI " 347

APPENDICE CLINICO-SPERIMENTALE

IL RUOLO DELL'IMMUNOLOGIA NELL'INSUCCESSO ONCOLOGICO (RECIDIVE VS PERSISTENZA)

C. GRANDI, M. SILVESTRINI " 363

LA VALUTAZIONE DELLE METODICHE DI ANALISI CLINICO-STATISTICA NEGLI INSUCCESSI ONCOLOGICI

L. DELLA VECCHIA, F. BANDI, G. PAVAN, A. PRETI " 375

torgraf

Finito di stampare nel mese di Settembre 2017
per conto di A.O.O.I. - Roma
presso lo stabilimento tipolitografico della **torgraf**
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901
e-mail: stampa@torgraf.it

Responsabile della pubblicazione: Michele Barbara



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: GIOVANNI DANESI

www.aooi.it

