

TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

Coordinatore AIOM: Adriano Paccagnella

Estensori AIOM: M. Benasso
M. G. Ghi
L. Licitra
M. Merlano
E. M. Ruggeri

Coordinatore AIRO Alberto Buffoli

Estensori AIRO: D. Cosentino
A. Di Pilla
P. Frata
B. Morrica
M. Palazzi
P. Ponticelli
C. Soatti

Classificazione dei Livelli di Evidenza e della Forza delle Raccomandazioni

Metodo di classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni

In analogia a quanto già adottato in altre linee-guida il metodo di classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni si è basato su informazioni scientifiche a valenza differenziata secondo quanto indicato nella seguente tabella:

Livello di evidenza	le informazioni sono	Grado di raccomandazione
Ia	derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di TCR	A
Ib	derivate da almeno un TCR ben condotto	
IIa	derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità	B
IIb	derivate da altri tipi di studi prospettici di minore qualità	
III	derivate da studi retrospettivi di buona qualità	
IV	basate unicamente su opinioni di esperti	C

INDICE

	Pag.
1. ASPETTI GENERALI	00
1.1. Introduzione e modalità di diffusione linfonodale	00
1.1.1 Epidemiologia	00
1.1.2 Eziopatogenesi, istologia e storia naturale, secondi tumori	00
1.1.3 Modalità di diffusione linfonodale	00
1.2. Stadiazione clinica e patologica	00
1.3. Diagnostica per immagini e strumentale	00
1.3.1 RM	00
1.3.2 TC	00
1.3.3 PET-TC	00
1.3.4 Ecografia	00
1.3.5 Altri esami	00
1.4. Indicazioni generali al trattamento radicale (Stadi I e II)	00
1.5. Indicazioni generali alle associazioni di terapia medica e radioterapia (Stadi III e IV-M0)	00
1.5.1 Carcinomi squamosi cervico-cefalici	00
1.5.2 Carcinomi del rinofaringe	00
1.6. Indicazioni generali alla radioterapia postoperatoria	00
1.7. Indicazioni generali alla chemioradioterapia postoperatoria	00
1.8. Indicazioni generali ai ritrattamenti con radioterapia	00
1.9. Indicazioni generali ai ritrattamenti con chemioradioterapia	00
1.10. Fattori prognostici e predittivi di risposta e tossicità	00
1.11. Criteri generali di terapia medica	00
1.12. Indicazioni generali al trattamento palliativo	00
1.12.1. Indicazioni generali alla radioterapia palliativa	00
1.12.2. Indicazioni generali alla terapia medica palliativa	00
1.13. Valutazione della tossicità	00
1.13.1. Tossicità acuta	00
1.13.2. Tossicità tardiva	00
1.14. Indicazioni generali alla terapia di supporto	00
1.14.1. Trattamenti antivirali in pazienti con epatite virale attiva sottoposti a chemioterapia	00
Bibliografia	00

2. CARCINOMI DEL CAVO ORALE	00
2.1. Introduzione	00
2.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	00
2.3. Indicazioni terapeutiche generali	00
2.3.1. Trattamento del tumore primitivo	00
2.3.1.1. Neoplasie di limitata estensione (T1)	00
2.3.1.2. Neoplasie ad estensione intermedia (T2)	00
2.3.1.3. Neoplasie avanzate (T3-T4)	00
2.3.2. Trattamento del collo	00
2.3.2.1. Assenza di adenopatie (cN0)	00
2.3.2.2. Presenza di adenopatie	00
2.4. Note di tecnica radioterapia	00
2.5. Risultati attesi	00
2.6. Follow up	00
Bibliografia	00
Appendice 1 Classificazione TNM	00
3. CARCINOMA DEL RINOFARINGE	00
3.1. Introduzione	00
3.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	00
3.3. Indicazioni terapeutiche generali	00
3.4. Note di tecnica radioterapica	00
3.5. Risultati attesi	00
3.6. Follow up	00
3.7. Re-irradiazione	00
Bibliografia	00
Appendice 1 Classificazione TNM	00
4. CARCINOMI DELL'OROFARINGE	00
4.1. Introduzione	00
4.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	00
4.3. Indicazioni terapeutiche generali	00
4.3.1. Chirurgia	00
4.3.2. Radioterapia	00
4.3.3. Chemioterapia	00
4.4. Note di tecnica radioterapica	00
4.5. Risultati attesi	00
4.6. Follow up	00
Bibliografia	00
Appendice 1 Classificazione TNM	00
5. CARCINOMI DELL'IPOFARINGE	00
5.1. Introduzione	00
5.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	00
5.3. Indicazioni terapeutiche generali	00
5.4. Note di chemioterapia	00
5.5. Note di tecnica radioterapica	00
5.6. Risultati attesi	00
5.7. Follow up	00
Bibliografia	00
Appendice 1 Classificazione TNM	00

6. CARCINOMI DELLA LARINGE	00
6.1. Introduzione	00
6.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	00
6.3. Indicazioni terapeutiche generali	00
6.4. Note di tecnica radioterapica	00
6.5. Trattamento	00
6.5.2. Tumori avanzati della laringe sovraglottica	00
6.5.3. Tumori limitati della laringe glottica	00
6.5.4. Tumori della laringe glottica localmente avanzati	00
6.5.5. Tumori della laringe glottica con estensione linfonodale	00
6.5.6. Tumori della laringe sottoglottica	00
6.6. Follow up	00
Bibliografia	00
Appendice 1 Classificazione TN	00
7. CARCINOMI DELLE CAVITA' NASALI E SENI PARANASALI	00
7.1. Introduzione	00
7.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	00
7.3. Indicazioni terapeutiche generali	00
7.4. Note di tecnica radioterapica	00
7.5. Risultati attesi	00
7.6. Follow up	00
Bibliografia essenziale	00
Appendice 1 Classificazione TNM	00
8. CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI	00
8.1. Introduzione	00
8.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	00
8.3. Indicazioni terapeutiche generali	00
8.4. Note di tecnica radioterapica	00
8.4.1. Radioterapia esclusiva	00
8.4.2. Organi a rischio e tossicità attese	00
8.5. Risultati attesi	00
8.6. Malattia recidivata e/o metastatica	00
8.7. Follow up	00
Bibliografia	00
Appendice 1 Classificazione istologica dei tumori salivari	00
Appendice 2 Classificazione TNM	00
9. METASTASI LINFONODALI DEL COLLO A SEDE PRIMITIVA IGNOTA	00
9.1. Introduzione	00
9.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	00
9.3. Indicazioni terapeutiche generali	00
9.4. Note di tecnica radioterapica	00
9.5. Risultati attesi	00
9.6. Follow up	00
Bibliografia	00
Appendice 1 Classificazione TNM	00

1. ASPETTI GENERALI

1.1. Introduzione

In queste raccomandazioni cliniche s'intendono per tumori della testa e del collo quelli che originano dalle seguenti sedi anatomiche: cavità nasali e seni paranasali, faringe (rinofaringe, orofaringe ed ipofaringe), ghiandole salivari, cavità orale, e laringe. Vengono esclusi i tumori della tiroide che hanno caratteristiche peculiari che li differenziano dagli altri tumori della testa e del collo. Sono invece trattate le metastasi linfonodali dei primi 3 livelli da tumore a sede primitiva ignota che, nella maggior parte dei casi, riconoscono come verosimile primitivo una neoplasia a livello faringeo e che, comunque, hanno problematiche di trattamento molto simili a quelle dei tumori primitivi regionalmente estesi ad origine faringeo.

1.1.1. Epidemiologia

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano in Italia circa il 5% di tutti i tumori maligni e si trovano al 5° posto come frequenza; ogni anno si diagnosticano circa 12.000 nuovi. Il tasso di incidenza (standardizzato sulla popolazione europea) è di 16 casi per 100.000 italiani all'anno, mentre in Europa (paesi dell'Unione Europea) è pari a 18 per 100.000.

I tassi di incidenza sono più elevati nelle regioni settentrionali rispetto a quelle centro-meridionali e insulari. Sempre in Italia, il rischio di ammalarsi è 7 volte più alto nei maschi che nelle femmine; l'incidenza è particolarmente alta in Veneto con un tasso di 48 negli uomini e 8 nelle donne. (1)

Il 90% dei tumori maligni della testa e del collo è rappresentato da carcinomi spinocellulari (o carcinomi a cellule squamose o epidermoidali) che possono avere un comportamento biologico estremamente variabile nelle diverse sedi del distretto cervico-cefalico. Il restante 10% è rappresentato da melanomi, linfomi, sarcomi e tumori con diversa istologia, tra i quali i tumori delle ghiandole salivari. Sono colpiti più frequentemente gli uomini rispetto alle donne (in una proporzione di circa 6 ad 1) e la fascia di età più colpita è quella compresa tra i 50 ad i 70 anni tranne per i tumori delle ghiandole salivari, della tiroide ed i sarcomi che compaiono in età più precoce.

Poiché esistono sostanziali differenze epidemiologiche in rapporto alle varie localizzazioni nell'ambito del distretto cervico-cefalico, queste verranno trattate singolarmente sede per sede.

1.1.2. Eziopatogenesi, istologia e storia naturale

I tumori della testa e del collo sono un gruppo molto eterogeneo da diversi punti di vista:

1. eziopatogenesi: molte di queste neoplasie hanno una dimostrata correlazione con determinate abitudini di vita come abuso di fumo ed alcool (es. tumori laringei e oro-ipofaringei), o sono da correlare a determinate attività lavorative, come la esposizione alle polveri del legno (adenocarcinomi di tipo intestinale delle fosse nasali e dell'etmoide), o sono state messe in relazione ad infezioni virali (virus di Epstein-Barr nei tumori rinofaringei, papilloma-virus nei carcinomi oro-faringei) (2).

Il 75% delle neoplasie della testa e del collo sono causate dall'associazione tra fumo e alcool. Il contributo individuale di fumo e alcool al rischio è stato analizzato di recente (2). Il fumo in non bevitori è associato con un aumentato rischio di sviluppo soprattutto di neoplasie laringee. Solo il 7% delle neoplasie di questo distretto riconosce un'eziologia da alcool in pazienti che non sono mai stati esposti al fumo.

L'infezione da papilloma-virus (soprattutto l'HPV 16 e molto meno frequentemente l' HPV18) (3-4) è spesso alla base di neoplasie orofaringee (soprattutto tonsilla) anche quando non coesistono i comuni fattori di rischio. Si tratta di neoplasie spinocellulari poco differenziate che compaiono in giovane età e che, spesso, sono correlate alle abitudini sessuali (numero di partner, sesso orale). Circa il 60% delle neoplasie orofaringee negli USA sono HPV positive. La frequenza in Italia potrebbe essere tuttavia inferiore. La positività all'infezione da HPV è un fattore prognostico favorevole indipendentemente dal tipo di terapia ma determinato anche dalla maggiore sensibilità del tumore alla chemioterapia e radioterapia rispetto alla forme HPV non relate. L'interesse verso questo virus è motivato dai recenti progressi sulle possibilità terapeutiche legate alla vaccinazione contro L'HPV per il cancro cervicale e dalle implicazioni che questo potrebbe avere ai fini preventivi, inoltre, la migliore prognosi delle neoplasie da HPV potrebbe identificare una ca-

tegoria di pazienti potenzialmente candidabili a trattamenti meno aggressivi. Inoltre poiché il meccanismo etiopatogenetico delle malattia è sostanzialmente diverso rispetto a quello più comunemente ad essa associabile, il diverso profilo biologico della cellula tumorale HPV positiva potrebbe avere un impatto importante per quanto concerne l'attività dei farmaci biologici oggi in uso.

L'infezione da EBV ed alcune abitudini alimentari (consumo di pesce e cibi in salamoia) sono i principali fattori di rischio per i carcinomi del rinofaringe che, proprio per tale motivo, sono più frequenti in alcune popolazioni (paesi asiatici e nord-africa) (5,6). I carcinomi che insorgono in pazienti con infezione da EBV sono solitamente non cheratinizzanti e colpiscono soggetti giovani. La presenza del virus nelle cellule tumorali e il riscontro di EBV-DNA può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali (es. sarcomi e linfomi).

L'incidenza di neoplasie del distretto cervico-cefalico è inoltre più elevata nei pazienti affetti da anemia di Fanconi, malattia in cui l'instabilità genetica alla base della malattia predispone anche allo sviluppo di altre neoplasie (ematologiche e solide) (7).

Poiché i fattori di rischio sono comuni a neoplasie di altri distretti come esofago e polmone, non è infrequente riscontrare neoplasie primitive multiple, sincrone o metacrone. La distinzione fra tumore primitivo o malattia metastatica è spesso difficile ed a volte impossibile in presenza di carcinomi squamocellulari.

2. istologia: nella grande maggioranza dei casi i tumori della testa e del collo sono carcinomi squamocellulari a vario grado di differenziazione (ICDO 8070/3); varianti diverse sono comunque tutte riportate nella classificazione WHO del 2005 (carcinoma verrucoso, carcinoma basaloide, carcinoma squamoso papillare, carcinoma a cellule fusate, carcinoma squamoso acantolitico, carcinoma adenosquamoso) (8). Fra i carcinomi vi sono anche tumori maligni di tipo salivare (vedi istologia nella sezione tumori delle ghiandole salivari), ma anche tumori endocrini (carcinoide tipico, atipico, carcinoma a piccole cellule)

3. storia naturale: Nella malattia in stadio iniziale (stadio I e II) il problema clinico principale è il controllo loco-regionale di malattia, perché il rischio di metastatizzazione a distanza è molto basso anche se, per le neoplasie rinofaringee e i carcinomi indifferenziati in generale, il problema della diffusione a distanza deve essere considerato anche negli stadi iniziali di malattia.

Il rischio di metastasi ai linfonodi aumenta in rapporto allo spessore del tumore primitivo; il rischio è stato definito soprattutto per le neoplasie del cavo orale (lingua e pavimento) (9):

Spessore T	< 2 mm	2-8 mm	> 8 mm
Rischio N+	7.5%	25.7%	41.2%

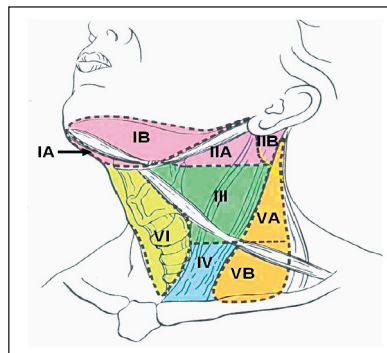
Negli stadi localmente avanzati (stadio III e IV-M0) il problema della metastatizzazione a distanza diventa più rilevante, soprattutto alla luce dei progressi degli ultimi anni riguardo il controllo loco-regionale della malattia. Per lo stesso motivo, anche l'insorgenza di secondi tumori aventi la stessa eziologia diventa rilevante indipendentemente dallo stadio di malattia.

4. secondi tumori nella regione del distretto cervicofacciale: Si distinguono oggi 2 tipi di secondi tumori che originano nel distretto cervico facciale. Un tipo presenta le stesse caratteristiche genetiche del tumore primario (concetto di "field cancerization", nel 30% circa dei casi) altri presentano invece caratteristiche genetiche differenti (second primary). La patologia molecolare (es mutazione p53) potrebbe venire in aiuto per distinguere l'origine del secondo tumore (10),

1.1.3. Modalità di diffusione linfonodale

Anche se i tumori della testa e del collo hanno caratteristiche diverse e differenti modalità di diffusione, la probabilità di interessamento linfonodale, tranne poche eccezioni (neoplasie laringee cordali limitate, neoplasie dei seni paranasali), è sempre elevata. Le stazioni linfonodali tributarie delle varie sedi sono classificate, nei seguenti livelli:

- Livello IA = linfonodi sottomentonieri
- Livello IB = linfonodi sottomandibolari
- Livello II A = linfonodi giugulari superiori anteriori
- Livello II B = linfonodi giugulari superiori posteriori
- Livello III = linfonodi giugulari medi
- Livello IV = linfonodi giugulari inferiori/sovracclaveari
- Livello VA = linfonodi cervicali posteriori alti
- Livello VB = linfonodi cervicali posteriori bassi
- Livello VI = linfonodi prelaringei, pre- e paratracheali
- Livello VII = linfonodi mediastinici superiori



Altre stazioni: linfonodi retrofaringei, parafaringei, parotidei, facciali, retroauricolari e occipitali

Questa classificazione, originariamente proposta in ambito chirurgico (11) e successivamente adottata anche in ambito radioterapico, è stata rielaborata per facilitarne l'impiego e l'applicazione su immagini radiologiche assiali nell'ambito della pianificazione radioterapica (12,13,14). La probabilità di interessamento dei vari livelli è molto diversa a seconda della sede e dello stadio della neoplasia primitiva, pertanto questo argomento verrà trattato in modo più dettagliato nei capitoli relativi alle singole sedi di malattia.

Una recente metanalisi della letteratura (16 studi, 1136 pazienti) (15) ha messo in relazione lo spessore del T come fattore predittivo di metastasi ai linfonodi locoregionali identificando un cut-point di 4 mm (su campione patologico fissato dopo chirurgia) per predire la possibilità di metastasi linfonodali nei tumori del corpo linguale.

1.2. Stadiazione clinica e patologica

La classificazione viene comunemente effettuata utilizzando il sistema TNM (UICC/AJCC 2002) (16), in cui il fattore T rappresenta il tumore primitivo, l' N i linfonodi regionali e l' M le metastasi extra-regionali. Vengono di seguito riportate le regole generali per la classificazione dei carcinomi della testa e del collo, rinviando ai singoli capitoli la descrizione dettagliata delle varie sedi, con le eventuali peculiarità.

Per molte sedi anatomiche la suddivisione per categorie di T viene effettuata sulla base della dimensione massima in cm fino al T3 (T1 = fino a 2 cm; T2 \geq 2-4 cm; T3 > 4 cm) e il T4 in genere è caratterizzato dall'estensione diretta ad altri organi o dall'interessamento di specifiche strutture anatomiche o di sedi diverse dalla sottosede di insorgenza della neoplasia. Inoltre il T4 è suddiviso in T4a definito resecabile e T4b non resecabile. Ovviamente il criterio di resecabilità espresso nel TNM si riferisce non ad una resecabilità tecnica ma piuttosto ne indica un' opportunità oncologica.

La suddivisione per categorie di N segue gli stessi criteri in tutte le sedi (con la sola eccezione del rinofaringe); N1 identifica un solo linfonodo omolaterale di meno di 3 cm; N2 o un solo linfonodo omolaterale di 3-6 cm (N2a), oppure più linfonodi omolaterali, nessuno sopra 6 cm (N2b), oppure linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno sopra 6cm (N2c); infine N3 identifica linfonodi sopra 6 cm.

La suddivisione per categoria M è identica per tutte le sedi: M0= non metastasi a distanza, M1= metastasi a distanza.

Anche il raggruppamento in stadi è uguale per tutte le sedi anatomiche, con l'eccezione della rinofaringe e delle ghiandole salivari: lo stadio I corrisponde al T1 N0, lo stadio II al T2 N0, lo stadio III corrisponde alle classi T1 N1, T2 N1 o T3 N0-1; lo stadio IV viene suddiviso in stadio IVA (che corrisponde alle classi T1-3 N2 e T4a N0-2), stadio IV B (che corrisponde alle classi T4b ogni N M0 oppure N3 ogni T M0) e stadio IV C (che si identifica con la classe M1 ogni T ogni N).

La stadiazione patologica, dopo intervento chirurgico, aggiunge informazioni riguardo la prognosi ed è importante ai fini della scelta del trattamento post-operatorio. Mentre gli stadi pT1-T3 sono definiti solo da criteri dimensionali, lo stadio pT4 è definito in base alla presenza d'infiltrazione di strutture anatomiche specifiche.

Riguardo la diffusione linfonodale, le informazioni patologiche dovranno definire oltre alle dimensioni, al numero dei linfonodi interessati e al livello, anche l'eventuale infiltrazione capsulare.

La stadiazione post-operatoria deve inoltre fornire informazioni riguardo i margini di resezione (infiltrazione e adeguatezza) e la presenza di infiltrazione vascolare, embolizzazione linfatica ed interessamento perineurale. Limitatamente alla laringe vengono ritenuti adeguati anche margini inferiori ai 5 mm a causa delle specificità dell'organo.

Solo la stadiazione patologica può quindi fornire informazioni riguardo la radicalità oncologica (RO) dell'intervento.

1.3. Diagnostica per immagini e strumentale

Le metodiche d'indagine comunemente utilizzate per la definizione della estensione loco-regionale del tumore, oltre ovviamente alla imprescindibile visita clinica e, a seconda del distretto, la fibroscopia, sono: la TC (tomografia computerizzata con mdc), la RM (risonanza magnetica con contrasto) e, in casi selezionati, la PET-TC e l'ecografia del collo.

Di seguito sono delineate le caratteristiche e le indicazioni generali di queste metodiche.

È importante sottolineare che, qualunque sia la metodica adottata, è essenziale che per la valutazione radiologica delle risposte, l'esame venga ripetuto con la metodica standard: sezioni parallele al palato duro per il massiccio facciale e parallele al piano cordale per il collo.

1.3.1. RM con contrasto

La RM è oggi da ritenersi l'esame di prima scelta nella maggior parte dei tumori della testa e del collo perché, in generale, fornisce maggiori informazioni sulla reale estensione della malattia, sulla infiltrazione muscolare, sulla diffusione perilinfonodale, sull'eventuale interessamento della base del cranio, sull'interessamento perineurale e sulla estensione endocranica. Alcune di queste caratteristiche definibili dalla RM possono modificare lo stadio clinico della malattia ed il prevedibile comportamento terapeutico.

L'esame "standard" comprenderà acquisizioni estese dal basicranio sino allo stretto toracico superiore, con **sezioni parallele al palato duro per il massiccio facciale e parallele al piano cordale per il collo**, sempre con mezzo di contrasto (Mdc). Le moderne apparecchiature consentono di realizzare in tempi brevi (20' circa) un esame che preveda acquisizioni in 2 piani ortogonali utilizzando sequenze con immagini T1 e T2 pesate basali (identiche sezioni) a spessore di 3 mm e alta risoluzione (risoluzione nel piano di 0,5-0,6 mm) e l'utilizzo di sequenze volumetriche post-contrasto ricostruite nei 3 piani ortogonali con spessori tra 0,5 e 1 mm. Questi "standard" di esecuzione consentono una definizione ottimale dei parametri d'estensione; inoltre, per l'identificazione della lesione si potranno prevedere sequenze fat-sat T1-T2 basali che sono invece scarsamente efficaci nella definizione dell'estensione.

Importantissimo è il concetto che esami successivi vengano eseguiti con tecnica identica.

1.3.2. TC con mdc

La TC è particolarmente utile per documentare l'interessamento osseo della neoplasia, per lo studio della laringe (brevi tempi di acquisizione) e per lo studio delle stazioni linfonodali. Inoltre è indicata in caso di controindicazione alla RM o in pazienti poco collaboranti nei quali un esame di RM sarebbe difficilmente effettuabile o poco attendibile per artefatti da movimento.

Lo stato dell'arte prevede l'uso di apparecchiature spirali multidetettore (4-16-64) che consentano l'acquisizione rapida, l'ottenimento di dati volumetrici ricostruibili in qualsiasi direzione dello spazio o in 3D. L'estensione dell'esame "standard" e l'angolazione delle sezioni ricostruite sarà analoga alla RM, ed è imprescindibile l'uso del Mdc. Per l'esame del collo, seni paranasali, cavità orale si prevede uno spessore effettivo di acquisizione tra 2 e 1,5 mm mentre, per il temporale, il basicranio e il laringe si può giungere a 0,5-0,6 mm di spessore effettivo.

1.3.3. PET-TC

Negli ultimi anni l'esame PET è sempre più frequentemente associato alla TC senza m.d.c. Tuttavia la difficoltà a fornire una definizione morfologica diagnostica ed il rischio di falsi positivi, fa di questa metodica una tecnica d'indagine sperimentale ed ancora in fase di valutazione per il distretto cervico-cefalico. La sua utilità è tuttavia chiara nella malattia metastatica e nelle neoplasie a sede primitiva sconosciuta. Prendendo in esame solo la PET-FDG (fluorodesossiglucosio), senza cioè considerare i promettenti risultati dei nuovi marcatori, si può identificare il ruolo della PET principalmente nella ricerca di un tumore primitivo ignoto in un paziente che si pre-

sentata con metastasi linfonodali del collo; oppure nell'identificazione di malattia residua o recidiva dopo trattamento primario; oppure nell'individuazione di lesioni primitive sincrone o metacrone, ovvero di metastasi a distanza, e, infine, per la stadiazione del collo (particolarmente utile, nei casi dubbi, nella discriminazione tra linfonodi interessati omolateralmente o anche contro-lateralmente).

1.3.4. Ecografia

Gli ultrasuoni rivestono un ruolo importante nella diagnostica delle tumefazioni delle ghiandole salivari. Anche a livello dei linfonodi del collo la ecografia ha una elevata sensibilità, ma una bassa specificità, che migliora con lo studio eco-doppler e che diventa molto alta quando la ecografia si associa a biopsia con ago sottile.

1.3.5. Altri esami

Esami utili per l'identificazione di metastasi a distanza (a parte la PET-TC) sono la radiografia o la TC del torace, l'ecografia addominale e la scintigrafia ossea; questi ultimi due esami trovano indicazione soprattutto in situazioni ad alto rischio di metastatizzazione a distanza

Nei pazienti etilisti è utile una valutazione ecografica dell'addome per escludere malattia a livello epatico (neoplastica e non) che potrebbero condizionare la compliance al trattamento radiante o radiochemioterapico.

Nei carcinomi indifferenziati e nei tumori rinofaringei in generale, la PET può sostituire il complesso di esami di stadiazione.

Nei pazienti con fattori di rischio particolarmente accentuati per la presenza di tumori multipli sincroni (abitudini voluttuarie, carcinoma dell'ipofaringe) è opportuno eseguire una panendoscopia delle vie aereo-digestive superiori (esofago-gastroscopia, broncoscopia) con accertamento biotipico delle eventuali lesioni sospette riscontrate.

1.4. Indicazioni generali al trattamento radicale (Stadi I e II)

Sulla base delle caratteristiche complessive della malattia e sulla base delle condizioni generali del paziente si può identificare la finalità del trattamento (radicale o palliativo), il miglior frazionamento della dose di radioterapia e la necessità di associare terapia farmacologica.

Nei tumori della testa e del collo la radioterapia esclusiva, con energie superiori ai 4 MV, trova frequente indicazione sia come trattamento d'elezione, per esempio nei tumori rinofaringei, che come trattamento radicale alternativo alla chirurgia.

La dose totale nei trattamenti con intento radicale è invariabilmente intorno ai 70 Gy con frazionamento convenzionale, oppure, dove indicato, con trattamento brachiterapico.

I tumori della testa e del collo sono stati oggetto di molti studi riguardanti la radiosensibilità intrinseca e l'ipossia, ma le ricadute nella pratica clinica corrente sono state nel complesso finora scarse. Al contrario, l'eccessivo prolungarsi dei tempi del trattamento si è dimostrato essere associato ad un peggioramento significativo del controllo locale, ponendo le basi per studi su frazionamenti accelerati.

1.5. Indicazioni generali alla associazioni di terapia medica e radioterapia (Stadi III e IV-M0)

Negli ultimi 25 anni, allo scopo di aumentare l'efficacia della radioterapia in termini di controllo locale ed eventualmente di sopravvivenza, sono stati realizzati numerosi studi per verificare l'efficacia della associazione fra radioterapia e chemioterapia.

I risultati pubblicati fino ad ora hanno permesso di definire il ruolo dell'integrazione radio-chemioterapica nei carcinomi squamosi di cavo orale, oro-ipofaringe e laringe (nel loro insieme definiti come carcinomi squamosi cervico-cefalici) e nei carcinomi della rinofaringe: in entrambi questi contesti, e limitatamente ai casi a più alto rischio di insuccesso terapeutico con la sola RT (generalmente negli stadi III e IV), il trattamento chemioradioterapico concomitante è sostenuto da un livello di evidenza di tipo Ia (evidenza ottenuta da più studi clinici controllati e da revisioni sistematiche di studi controllati) e da una forza delle raccomandazioni di tipo A (fortemente raccomandata).

Nei carcinomi dei seni paranasali e delle ghiandole salivari le esperienze raccolte sono scarse e di modesto significato; in esse l'integrazione radio-chemioterapica è da considerarsi sperimentale.

1.5.1. Carcinomi squamosi cervico-cefalici

1.5.1.1 Nelle forme localmente avanzate, l'integrazione di RT radicale e chemioterapia (CT) è stata testata, nei confronti della sola RT, in numerosi studi clinici randomizzati, utilizzando schemi di chemioterapia a base di platino con integrazioni sequenziali (CT seguita da RT o CT seguita dall'associazione CT+RT) o concomitanti (CT in concomitanza o alternata a RT). I migliori risultati, come evidenziato dalla metanalisi del MACH-NC e dal successivo aggiornamento (17,18), si sono ottenuti con il trattamento radio-chemioterapico concomitante, indipendentemente dal tipo di frazionamento utilizzato, con un significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza (+8% a 5 anni). Quando l'analisi viene limitata ai regimi contenenti cisplatino, il vantaggio di sopravvivenza globale risulta superiore (+11% a 5 anni).

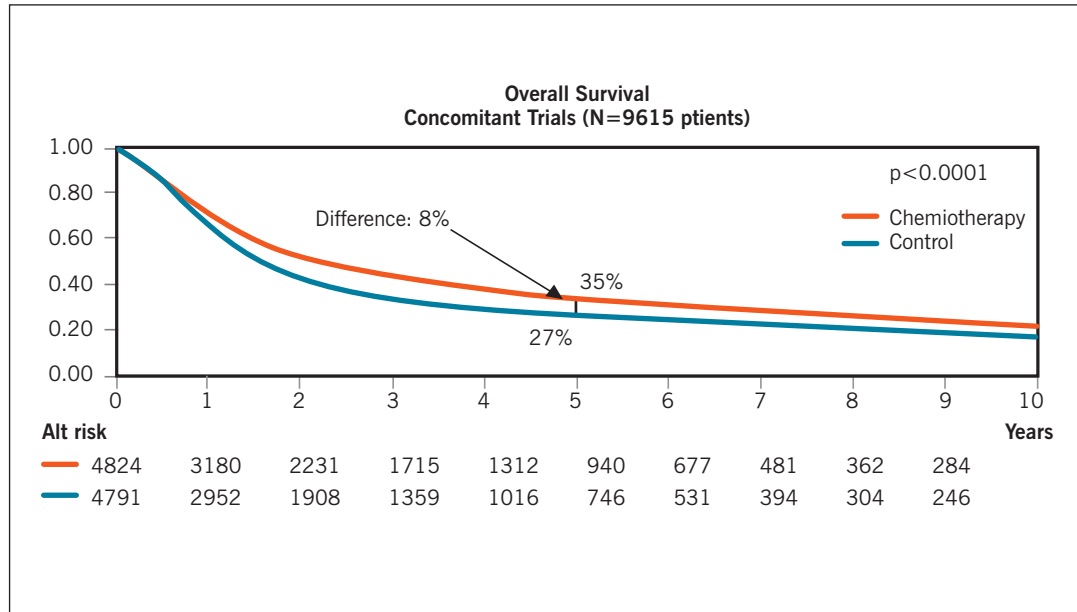


Figura 1.

J Bouhris on behalf of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC) Collaborative Group. Update of the MACH-NC database focusing on concomitant chemo-radiotherapy. ASCO 2004, oral presentation.

Type of chemotherapy	LRT + Concomitant CT va. LRT
Platin + 5-FU	0.77 (0.69-0.85)
Other polyCT	0.80 (0.71-0.91)
MonoCT platin	0.74 (0.67-0.82)
MonoCT other	0.89 (0.82-0.96)
Overall	0.81 (0.78-0.86)

JP Pignon JP, A La Maitre, J Bourhis on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Int J Rad Oncol Biol Phys 2007; vol 69, S112-S114.

Ovviamente, l'uso concomitante delle due metodiche è gravato da una maggiore tossicità e l'effetto collaterale più rilevante è rappresentato dalle mucositi gravi, che si verificano nei tre quarti dei pazienti trattati e che, come è noto, possono compromettere la continuità del trattamento radiante, mettendo a rischio l'efficacia della cura. Una delle misure utili per limitare il problema è quella di prevedere fin dall'inizio un adeguato supporto nutrizionale, preferibilmente enterale, per garantire un adeguato supporto prima, durante e dopo il trattamento. Per tali motivi questa efficace e complessa modalità di trattamento deve essere eseguita in Centri con esperienza, e deve essere destinata a pazienti con un buon performance status.

L'associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia (anche a frazionamenti non convenzionali) deve essere considerato il trattamento standard nei carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente avanzato (III e IVA-B), in operabili, per pazienti con buon performance status.

Livello di evidenza di tipo Ia

Forza di raccomandazione A

Un'altra metanalisi, riguardante i frazionamenti radioterapici (MARCH) analizza l'efficacia di differenti modalità di frazionamento radiante. Da tale metanalisi emerge un vantaggio in termini di sopravvivenza con iperfrazionamento (8% a 5 anni) e con frazionamento accelerato (2% a 5 anni) rispetto al frazionamento convenzionale ma, anche in questo caso, il vantaggio è gravato da un aumento di tossicità (19).

Un recente studio clinico randomizzato di fase III (20) ha valutato l'impiego di un anticorpo monoclonale (Cetuximab) in associazione sincrona con la RT (sia standard che a frazionamenti non convenzionali), con un miglioramento dei risultati rispetto alla radioterapia da sola in termini di controllo locoregionale a 3 anni (47 vs 34%, $P < 0.01$) e di sopravvivenza globale a 5 anni (46% vs 36%; $P = 0.02$) (presentazione orale alla riunione ASTRO 2008). Il vantaggio è indipendente dallo stadio (III vs IV), dalle sedi di malattia e dal performance status (0-1 vs 2). Il trattamento combinato inoltre presenta un profilo di tossicità apparentemente più favorevole rispetto a quello della combinazione contenente chemioterapia. In attesa di studi di confronto con la chemioradioterapia concomitante l'associazione di radioterapia e Cetuximab può rappresentare un'alternativa terapeutica solo in casi selezionati.

Rimangono dei problemi aperti sui quali non è stato ancora raggiunto un consenso. Tra questi, il tipo di chemioterapia concomitante platinum-based (1 o più farmaci), il numero di cicli e la migliore schedula di somministrazione (settimanale, trisettimale, altro). Non esiste consenso neanche riguardo il frazionamento della radioterapia.

Un problema a parte riguarda i pazienti di età superiore ai 70 anni. L'efficacia delle cure in rapporto all'età è stata analizzata sia nella MARCH che nella MACH-HN metanalysis (21). In entrambi i casi, l'efficacia del trattamento diminuisce con l'aumentare dell'età e, dopo i 70 anni, né la radioterapia a frazionamento non convenzionale né la chemioradioterapia concomitante sono significativamente superiori alla radioterapia standard, probabilmente a causa di un più elevato rischio di morte per cause non correlate alla patologia neoplastica oppure anche a causa di una ridotta compliance dei trattamenti combinati o alterati che finiscono per inficiare anche il buon esito del trattamento radiante convenzionale. Un'osservazione simile riguardo i pazienti di età avanzata (> 65 anni) vale anche per lo studio di combinazione di radioterapia e Cetuximab (20).

1.5.1.2 L'integrazione radio-chemioterapica è stata valutata anche in tumori laringei o ipofaringei in stadio localmente avanzato, operabili, ma candidati a laringectomia totale, con l'obiettivo della conservazione d'organo. A questo scopo sono stati valutati sia l'approccio sequenziale (selezionando per la RT solo i casi responsivi e/o con mobilizzazione cordale, ed avviando alla chirurgia i casi non responsivi) (22,23), che quello concomitante (24). In entrambi i casi si sono ottenute buone quote di conservazione d'organo, senza effetti negativi sulla sopravvivenza e con

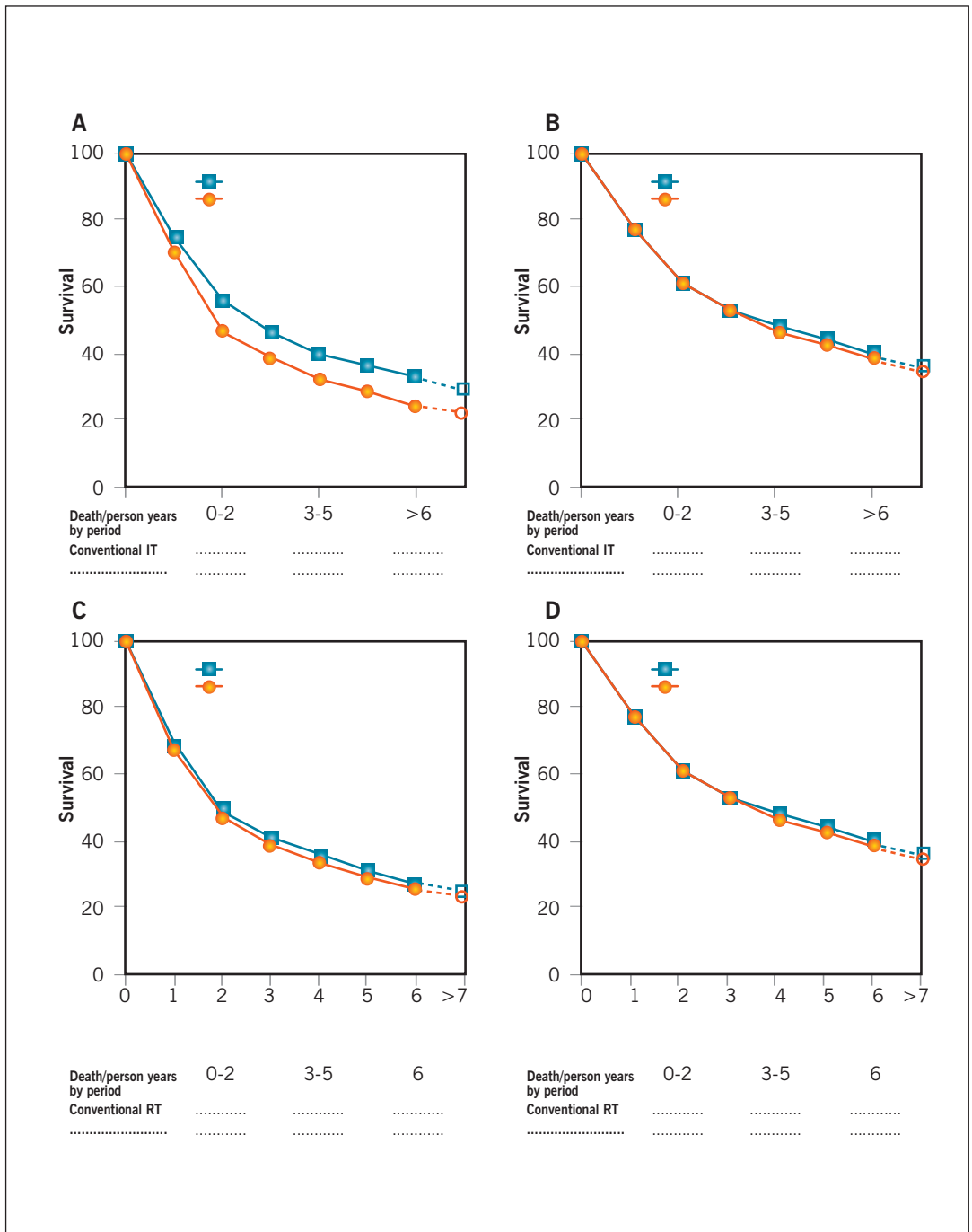


Figura 2.

J Bourhis, J Overgaard, H Audry et al on behalf of the Meta-Analysis of Radiotherapy in carcinomas of the Head and neck (MARCH). Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-854

un vantaggio sulla qualità della vita.

Un recente studio dell' EORTC presentato all' ASCO 2007 (25) ha confrontato il trattamento sequenziale con la chemioradioterapia alternante dimostrando risultati simili in termini di efficacia (sopravvivenza globale, laryngectomy free survival etc).

Il trattamento radio-chemioterapico concomitante appare pertanto un'alternativa ragionevole alla chirurgia demolitiva nei tumori ipofaringo-laringei avanzati selezionati.

Livello di evidenza di tipo Ia

Forza di raccomandazione A

Il ruolo della chemioterapia in associazione alla radioterapia è stato valutato anche in pazienti operati, sempre con malattia in stadio III o IV MO. Tre studi di fase III (26,27,28), 2 europei (EORTC; ARO 96-3) e 1 americano (RTOG) hanno fino ad ora dimostrato la superiorità del trattamento concomitante postoperatorio rispetto alla sola radioterapia sul controllo locale e uno di questi, quello con follow-up più lungo (27), anche sulla sopravvivenza globale. In base all' analisi combinata dei due studi principali (EORTC, RTOG) (29), si è evidenziato che i pazienti che beneficiano di un vantaggio di sopravvivenza dal trattamento combinato sono quelli ad alto rischio di ricaduta locoregionale con margini di resezione positivi e/o estensione linfonodale extracapsulare,

Un'ulteriore conferma dell'importanza prognostica della positività dei margini e della presenza della estensione di malattia extranodale viene fornita dalla classificazione in gruppi di rischio effettuata dapprima su una casistica monocentrica e successivamente validata su una serie di pazienti multicentrica (30,31,32) Nei due studi pubblicati nel 2004 sul New England Journal of Medicine (16,17) viene somministrata una monochemioterapia con cisplatino (3 cicli ogni 21 giorni durante la radioterapia), mentre nello studio tedesco (18), ancora non pubblicato, viene utilizzata l'associazione Cisplatino/5Fluorouracile per 2 cicli (28). Anche in questo setting di pazienti il trattamento combinato è più tossico ed è necessario quindi selezionare i pazienti in base alle condizioni generali

Il trattamento radio-chemioterapico concomitante è oggi considerato il trattamento standard negli stadi III e IV MO, operati, ad alto rischio di recidiva, in pazienti con buon performance status.

Livello di evidenza di tipo Ia

Forza di raccomandazione A

1.5.1.4 Riguardo il ruolo della chemioterapia di induzione, somministrata cioè prima del trattamento locoregionale non chirurgico, la metanalisi del 2000 ha rivelato solo un trend a favore di questo trattamento senza però raggiungere la significatività statistica.. Due recenti studi di fase III (33,34) hanno messo a confronto due diversi regimi di chemioterapia di induzione, cisplatino + 5fluorouracile (PF) e docetaxel/cisplatino/5fluorouracile (TPF) dimostrando un significativo vantaggio di sopravvivenza per i pazienti che ricevevano la combinazione TPF. Il problema di questi studi è che in nessuno dei due viene utilizzato un braccio di controllo di sola chemioradioterapia concomitante che ad oggi rappresenta la terapia di riferimento.

Pertanto, la chemioterapia di induzione, somministrata prima del trattamento chemio radioterapico definitivo, offre risultati promettenti ma è tutt'ora in corso di validazione e deve essere considerata sperimentale finchè non verranno conclusi gli studi di fase III in corso (Dana Farber, Boston; SWOG; Chicago University; GSTTC Italian study; Spanish trial) che risponderanno al quesito circa l'utilità della terapia di induzione seguita dalla chemioradioterapia concomitante rispetto alla terapia chemioradiante esclusiva.

1.5.2. Carcinomi del rinofaringe

Vari studi di fase III hanno evidenziato un vantaggio, in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza, con l'associazione tra radioterapia e chemioterapia con cisplatino rispetto ad un trattamento radioterapico esclusivo. Recenti metanalisi (35,36) hanno confermato l'utilità dell'approccio radio-chemioterapico nei casi localmente avanzati, con un vantaggio in termini di event free survival, maggior controllo locoregionale e a distanza, e un guadagno del 4-6% in termini di sopravvivenza a 5 anni. Il vantaggio è evidente soprattutto con l'associazione concomitante, mentre non si è osservato nessun miglioramento con la associazione sequenziale RT + chemioterapia adiuvante. La sequenza inversa, chemioterapia di induzione seguita da RT, ha offerto risultati controversi: nell'insieme si è osservato un miglioramento non significativo della sopravvivenza, anche se l'event free survival è risultato essere migliore nei casi trattati con terapia di induzione.

L'integrazione radiochemioterapica concomitante è pertanto da considerarsi il trattamento standard nei casi con malattia allo stadio III e IV A-B

Livello di evidenza di tipo Ia

Forza di raccomandazione A

1.6. Indicazioni generali alla radioterapia postoperatoria

La radioterapia postoperatoria, dopo intervento chirurgico radicale, ha dimostrato, in confronti storici, di ridurre significativamente il rischio di recidiva locale (37). I fattori di rischio più largamente riconosciuti per recidiva locale sono i margini di resezioni positivi o "close" (inferiori a 5 mm), l'estensione extracapsulare delle localizzazioni linfonodali e l'interessamento linfonodale multiplo. Fattori di rischio meno significativi ma potenzialmente importanti sono lo stadio pT3-pT4 (escluso il pT3NO della laringe), l'infiltrazione perineurale, l'invasione vascolare, il coinvolgimento del IV e V livello linfonodale per cavo orale ed orofaringe (38). Nelle neoplasie delle ghiandole salivari la radioterapia postoperatoria trova indicazione in base a specifici criteri che verranno esplicitati nel rispettivo capitolo.

In generale dovrebbe essere applicata, per la definizione dei volumi di trattamento delle stazioni linfonodali, una filosofia identica a quella utilizzata per la irradiazione esclusiva a scopo radicale, che verrà poi analizzata nei singoli capitoli. In breve, è quasi sempre necessario definire due volumi bersaglio: un volume iniziale più ampio, a comprendere tutte le regioni caratterizzate da un "basso rischio" di localizzazioni microscopiche; e un volume finale più limitato, a comprendere le regioni ad "alto rischio" di malattia.

Le dosi da somministrare ai volumi a "basso rischio" non devono essere inferiori a 50-54 Gy con frazionamento standard (1.8-2 Gy/die), mentre, per il volume ad "alto rischio", occorre una dose totale di 60-66 Gy, sempre con frazionamento standard.

Indicazioni generali alla chemioradioterapia postoperatoria.

L'associazione chemioradioterapia concomitante è attualmente considerato il trattamento standard negli stadi III e IV, operati, ad alto rischio di ricaduta loco-regionale (margini di resezione positivi e/o estensione linfonodale extracapsulare). Il cisplatino in monoterapia (giorni 1,22,43 della radioterapia) e l'associazione tra cisplatino (20 mg/mq giorni 1-5 e 29-33) e 5 Fluorouracile (600 mg/mq giorni 1-5 e 29-33) sono due opzioni ugualmente valide (26,27,28), anche se l'uso del solo platino, al momento, è più consolidato. La dose totale di radioterapia varia a seconda delle aree considerate: 50 Gy sulle aree a minor rischio e 60-70 Gy sulle aree ad alto rischio e sul residuo tumorale R1 o R2.

1.8. Indicazioni generali ai ritrattamenti con radioterapia

Viene discusso nella specifica sezione le indicazioni al ritrattamento radioterapico nelle neoplasie del rinofaringe.

Nei tumori della testa e del collo non è raro il riscontro di mancato controllo locale (persistenza o recidiva) senza metastasi a distanza, oppure l'insorgenza di una seconda neoplasia nello stesso distretto. In questi casi, se non esistono possibilità di recupero chirurgico, si può porre indicazione alla reirradiazione in zona già trattata a dosi elevate.

Non esistono criteri ben codificati per identificare pazienti candidabili a reirradiazione, ma vi sono evidenze che indicano nei pazienti con intervallo uguale o superiore ai 24 mesi rispetto alla prima irradiazione quelli arruolabili (sopravvivenza media di 15 mesi rispetto ai 6.5 dei pazienti ricaduti prima dell'anno) (39).

Sono state sperimentate diverse modalità: trattamenti con iperfrazionamento per ridurre la probabilità di danni tardivi, associazioni con chemioterapia, utilizzo di brachiterapia o di radioterapia stereotassica, se la sede e le dimensioni della malattia lo consentono. Le dosi somministrate sono state di varia entità, ma le maggiori probabilità di controllo locale di malattia si hanno quando è possibile somministrare, come ritrattamento, dosi intorno ai 60 Gy. La probabilità di danni tardivi è comunque non trascurabile e i più frequenti sono: trisma, xerostomia, sclerosi del collo, danno ai lobi temporali, necrosi della mucosa, necrosi delle cartilagini, trombosi e rottura dei grossi vasi del collo. Sono riportati anche casi di morte per episodi emorragici in assenza di trombocitopenia (40).

1.9. Indicazioni generali ai ritrattamenti con chemioradioterapia

Esistono diversi studi di fase II (41,42) che valutano questa opzione terapeutica nelle neoplasie recidivate e non più suscettibili di chirurgia. Tali studi riportano dati interessanti di efficacia ma anche una tossicità non trascurabile.

Esiste solo uno studio randomizzato di fase III, peraltro limitato a pazienti radicalmente operati dopo recidiva di malattia, i cui dati preliminari sono stati presentati all' ASCO 06 (43). Nei pazienti re-irradiati (almeno 45Gy) in concomitanza con chemioterapia (Idrossiurea+5Fluorouracile) si è registrato un aumento della progression free survival senza tuttavia un significativo impatto sulla sopravvivenza. Quindi, al momento, non si può dare alcuna specifica indicazione al ritrattamento con chemioradioterapia che rimane una opzione sperimentale.

1.10. Fattori prognostici e predittivi di risposta e tossicità

I fattori prognostici in grado di dare indicazioni su quella che sarà l'aggressività biologica della malattia tumorale possono essere identificati in fattori dipendenti dal paziente, dipendenti dal tumore e dipendenti dal trattamento e verranno ripresi nelle singole sezioni

Del tutto recentemente è stato riportato il valore prognostico dello stato mutazionale di TP53 dopo chirurgia. Infatti non solo l'assenza di una mutazione del gene costituisce un fattore prognostico favorevole, ma anche il tipo di mutazione (funzionale vs non funzionale) può condizionare la prognosi. È ancora allo studio il valore dello stato mutazionale sui margini di resezione. (44,45).

I fattori predittivi di risposta al trattamento fino a questo momento noti non sono tanti. L'eziologia virale, sia l' HPV per i tumori dell'orofaringe che il livello sierico di EBV per il rinofaringe, sono oggi riconosciuti come fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento (3,4,5,6). La risposta ad un trattamento chemioterapico di induzione è ormai validata e accettata come elemento predittivo di risposta anche al successivo trattamento radiante. Questo è elemento è stato infatti sfruttato nell'ambito degli studi di preservazione d'organo per le neoplasie ipofaringeologiche in cui viene programmato un trattamento conservativo il cui successo è legato alla predizione di radioreponsività indotta da una buona risposta alla chemioterapia di induzione.

Da non trascurare l'osservazione che i pazienti che continuano a fumare e ad abusare di alcolici sia durante che dopo il trattamento, presentano un più elevato profilo di tossicità acuta, una riduzione delle probabilità di cura e un aumento di comorbidità. Tutto questo si traduce in una minore sopravvivenza globale, da qui la necessità di intervenire attivamente al fine di modificare questi stili di vita.

1.11. Criteri generali di terapia medica

(Per i criteri generali di tecnica radioterapia si invia alle linee guida stilate dall' AIRO)

Storicamente, quando si parlava di terapia medica delle neoplasie della testa e del collo ci si riferiva alla sola chemioterapia il cui utilizzo, soprattutto negli anni passati, veniva limitato al trat-

tamento della malattia recidivata (non più suscettibile di trattamento locoregionale) e della malattia metastatica, con l'unico obiettivo della palliazione dei sintomi.

Negli anni più recenti, numerosi studi randomizzati e metanalisi ne hanno dimostrato l'utilità anche in stadi di malattia più precoci. Oggi è appurato che la somministrazione della chemioterapia concomitante alla radioterapia migliora l'efficacia di quest'ultima sia nei pazienti con malattia avanzata che in quelli che, una volta operati, presentano un elevato rischio di recidiva.

Il trattamento chemioterapico che precede i trattamenti loco regionali viene definito: di **induzione** se precede il trattamento radiante o chemioradiante e **neoadiuvante** se precede il trattamento chirurgico (46).

L'uso della chemioterapia di induzione prima del trattamento locoregionale è ampiamente riconosciuto nei casi in cui si punta alla preservazione dell'organo, quindi in presenza di neoplasie ipofaringolarinee in stadio localmente avanzato. I dati fino ad ora disponibili, concordano sulla riduzione significativa dell'incidenza delle metastasi a distanza. Il suo uso tuttavia non può ancora essere considerato routinario dal momento che gli studi clinici randomizzati pubblicati sinora non hanno dimostrato un chiaro vantaggio di sopravvivenza.

Da qualche anno a questa parte l'oncologia medica si avvale anche di farmaci non chemioterapici. Nel caso delle neoplasie della testa e del collo i farmaci biologici fino ad ora più sperimentati sono gli inibitori del recettore dell' Epidermal Growth Factor anche se numerose altre molecole con diverso bersaglio molecolare sono in fase di attiva sperimentazione (47,48,49).

1.12. Indicazioni generali al trattamento palliativo

In situazioni non più suscettibili di trattamento avente finalità curative, la terapia medica e la radioterapia possono essere utilizzate con l' unico scopo di ottenere una palliazione dei sintomi. Trattandosi in ogni caso di trattamenti potenzialmente tossici il loro impiego deve essere ben valutato in relazione alle condizioni generali del paziente.

1.12.1. Indicazioni generali alla radioterapia palliativa

In particolari condizioni può essere indicato prescrivere un trattamento radioterapico con finalità palliativa per un tumore del distretto testa-collo.

I criteri di selezione per questi pazienti devono essere ancora precisamente definiti in quanto oggi le nuove opzioni delle associazioni radioterapiche (chemio o farmaci biologici) possono rendere candidabile un paziente prima non proponibile.

I parametri di giudizio devono tenere conto del performance status, dell'età, delle comorbidità e dell'aspettativa di sopravvivenza non superiore a 6-9 mesi.

In definitiva è necessario determinare se il paziente ha possibilità o meno di affrontare un trattamento aggressivo.

A questo si aggiungono ovviamente le indicazioni classiche della radioterapia palliativa su localizzazioni metastatiche a distanza.

La radioterapia palliativa sul distretto testa-collo ha caratteristiche peculiari che riguardano i volumi da trattare e le dosi da erogare. Per quanto riguarda i volumi, non sussiste la necessità, tipica della maggior parte dei trattamenti curativi, di definire più di un volume: il volume da trattare è in genere limitato alla malattia clinicamente rilevabile, trascurando qualsiasi irradiazione "precauzionale". Per quanto riguarda le dosi, si può ricorrere ad un trattamento ipofrazionato (vedi linee guida AIRO); può però essere opportuno, in casi selezionati, prescrivere una dose anche elevata e con frazionamento convenzionale (trattamento "a tolleranza"): ciò è giustificato dalla possibilità di ottenere un controllo locale più duraturo, anche in un'ottica palliativa.

1.12.2. Indicazioni generali alla terapia medica palliativa

L'esigenza primaria di una malattia recidivata o metastatica è rappresentata da una adeguata terapia palliativa e di supporto; qualsiasi terapia deve essere accuratamente valutata in base ai risultati, alla tossicità e alla qualità di vita attesi. Il trattamento medico palliativo va riservato a pazienti selezionati, con buon performance status, sintomatici e con aspettativa di vita adeguata.

In passato la chemioterapia da sola non si è mai dimostrata capace di aumentare la sopravvivenza globale nei casi di malattia recidivata o metastatica. Un recente studio di fase III (50),

pubblicato sul New England medical Journal del settembre 2008, ha dimostrato per la prima volta che il cetuximab aggiunto ad una chemioterapia contenente cisplatino o carboplatino + 5-Fluorouracile aumenta significativamente la sopravvivenza mediana rispetto alla combinazione platino/5 fluorouracile da sola (10.1 vs 7.4 mesi; $P=0.04$). Si è registrato anche un miglioramento della PFS (5.6 vs 3,3 mesi, $P=0.001$) e la percentuale delle risposte obiettive (36% vs 20%, $P=0.001$); è da rilevare che vi è un modesto aumento delle sepsi di grado 3-4 (4% vs 1%) e delle reazioni cutanee sempre di grado 3-4 (9% vs 1%), senza tuttavia un deterioramento della qualità della vita.

Livello di evidenza di tipo Ia
Forza di raccomandazione A

1.13. Valutazione della tossicità

La tossicità può essere acuta o tardiva e si manifesta con modalità diverse a seconda del tipo di trattamento (radioterapia da sola o chemioradioterapia concomitante) e della regione irradiata. Si possono però identificare alcune problematiche comuni a tutti i trattamenti della testa e del collo (51).

L'adeguata registrazione delle tossicità acute e tardive è un requisito particolarmente importante. Si consiglia pertanto che i vari specialisti registrino singolarmente la tossicità acuta e tardiva facendo riferimento ad una comune scala di tossicità; a tale scopo è consigliabile l'utilizzo della scala CTCAE versione 3.0, che riunisce in un'unica classificazione sia gli effetti acuti che quelli tardivi (52,53).

1.13.1. Tossicità acuta.

Il profilo di tossicità acuta dipende dal tipo di farmaci utilizzati (chemioterapici o farmaci biologici) e dalla eventuale combinazione con il trattamento radiante concomitante.

Le problematiche del trattamento radiante sono solitamente legate all'insorgenza di mucosite, dermatite da raggi ed edema, con i sintomi correlati (disfagia, faringodinia, disfonia, talvolta dispnea ecc), più o meno estesi e gravi a seconda del tipo di trattamento, della zona irradiata e delle condizioni del paziente, e che risultano più marcati in corso di trattamento chemioradioterapico concomitante.

Alla tossicità che riguarda il distretto irradiato va ad aggiungersi la tossicità sistemica del trattamento chemioterapico: tossicità gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea), ematologica (anemia, neutropenia, piastrinopenia) e la tossicità organo specifica (renale, neurologica ecc) in base ai farmaci chemioterapici utilizzati. Riguardo la tossicità acuta derivata dall'associazione radioterapia e cetuximab, l'unico studio randomizzato fino ad ora pubblicato (20) riporta in aggiunta alla tossicità acuta da sola radioterapia, solo il rash cutaneo di tipo vescicolare (tossicità tipica del cetuximab) peraltro limitato al viso e alla parte superiore del tronco, la cui comparsa è stato identificata come elemento predittivo di risposta al trattamento. Per controllare o prevenire la tossicità cutanea sono state recentemente pubblicate delle "linee guida" cui si consiglia di fare riferimento (54). Vengono riportati anche singoli casi di tossicità cutanea inattesa ed imprevedibile che può compromettere la prosecuzione del trattamento (55).

Un particolare tipo di tossicità cutanea definita come epidermiolisi umida, è stata segnalata in alcuni casi trattati con la triplice associazione concomitante di Radioterapia alternante, polichemiochemioterapia e cetuximab (56). In uno studio pubblicato di fase I-II (57), la stessa triplice combinazione con radiochemioterapia concomitante e cetuximab ha fatto registrare un eccesso di morti tossiche, pertanto la combinazione di radioterapia, con chemioterapia e cetuximab non è consigliata al di fuori di studi clinici controllati.

Poiché la tossicità del trattamento può comportare difficoltà della nutrizione e ad importante perdita di peso, si consiglia una valutazione preliminare dello stato di nutrizione per eventuali provvedimenti preventivi, fino al posizionamento di un sondino nasogastrico o di una gastrostomia (endoscopica, percutanea, chirurgica) nei trattamenti più impegnativi (58). Nell'ambito di un

team multidisciplinare è quindi consigliabile la presenza di un nutrizionista.

Per quanto riguarda il trattamento delle mucositi vengono utilizzati vari farmaci (antiflogistici non steroidei, analgesici, steroidi, sucralfato, fitoterapici, antifungini e antibiotici per le sovrapposizioni infettive, ecc.), ma nessun trattamento preventivo ha dimostrato di essere superiore ad un altro con sufficiente livello di evidenza (58). Nell'ambito di un intervento volto alla prevenzione/riduzione della tossicità, è consigliabile una precoce valutazione odontostomatologica con eventuale bonifica dentaria.

1.13.2. Tossicità tardiva

La tossicità tardiva, più frequentemente indotta dalla radioterapia, è un fattore cruciale nei tumori della testa e del collo, perché può essere il fattore limitante del successo del trattamento e, comunque, deve essere tenuta ben presente nella programmazione terapeutica rispettando accuratamente i limiti di dose dei vari organi a rischio. D'altronde le moderne tecniche radioterapiche sono destinate a ridurre le tossicità tradizionalmente associate alla radioterapia.

La chemioterapia può talvolta indurre tossicità prolungata, a volte irreversibile, come per esempio la tossicità neurologica indotta da cisplatino (compresa l'ototossicità).

Elenchiamo le tossicità tardive più importanti dovute alla radioterapia e le possibili modalità di prevenzione e di trattamento delle stesse:

- *xerostomia*: è possibile una prevenzione efficace solo cercando, quando possibile, di rispettare i limiti di dose/volume a livello delle parotidi con opportune tecniche; i dati in letteratura sono ormai abbondanti a questo riguardo, e da un punto di vista pratico si può considerare una dose media di 30 Gy come punto di riferimento da non superare per ridurre il rischio di xerostomia permanente significativa (60,61).
- *danni dentari e necrosi mandibolare*: legati sia al danno diretto sia alla xerostomia, possono essere in parte prevenuti attraverso una visita odontoiatrica con toilette dentaria, se necessaria, prima di iniziare il trattamento radioterapico (procedura fortemente consigliata in tutti i casi di radioterapia sul distretto testa-collo), e attraverso l'invito ad una accurata igiene orale e all'uso di collutorio ad alto tenore di fluoro. La necrosi mandibolare può essere causata da una incongrua estrazione dentaria (temporalmente troppo vicina alla conclusione della radioterapia) e può essere trattata con toilette chirurgica, terapia antibiotica e ossigeno iperbarico;
- *danni alla masticazione e trisma*: dovuti alla sclerosi dei tessuti molli e dei muscoli della masticazione oltre che al danno alla articolazione temporo-mandibolare;
- *danni oculari*: l'unica prevenzione possibile è il rispetto dei limiti di dose. Per quanto riguarda il cristallino, considerando che la dose di tolleranza minima (TD5/5) è variabile da 2 a 10 Gy in funzione del frazionamento, in certi trattamenti è impossibile evitare che si formi una cataratta radioindotta correggibile chirurgicamente; per dosi significativamente più elevate (superiori ai 45-50 Gy) è possibile osservare una neurite ottica o una retinopatia.
- *danni uditivi*: piuttosto frequenti in relazione alla dose somministrata e alla irradiazione delle strutture uditive, che deve essere il più possibile evitata. Il danno uditivo può essere ulteriormente aggravato dall'associazione con farmaci ototossici. Le otiti medie croniche e i danni tubarici possono richiedere una miringotomia con applicazione di un drenaggio.
- *danni neurologici*: assolutamente da prevenire mediante una ottimale conformazione della dose che consenta il rispetto dei limiti di dose, perché non sono disponibili terapie efficaci. Questo vale soprattutto per le lesioni dei seni paranasali e del rinofaringe in cui si può avere il coinvolgimento delle strutture cerebrali.
- *disfagia e aspirazione*: danno grave che può rendere necessaria l'alimentazione attraverso una gastrostomia e che si può in parte prevenire attraverso il contornamento e la adeguata valutazione delle dose a livello dei muscoli costrittori del faringe, della laringe sopraglottica e delle laringe glottica, quando queste strutture siano comprese nel volume di trattamento. In casi estremi è necessario comunque ricorrere ad una laringectomia totale per ripristinare la corretta canalizzazione. Per ridurre il rischio di simili danni è anche necessaria un'attenta selezione dei pazienti da sottoporre ai trattamenti più impegnativi (tipo radio-chemioterapia) (49);
- *edema laringeo persistente*: sintomo da seguire accuratamente nel tempo, inizialmente con

- atteggiamento conservativo (uso di antiflogistici e/o cortisonici, astensione da fumo e alcol), in seguito eventualmente da verificare con laringoscopia diretta (diagnosi differenziale con persistenza di malattia); nei casi estremi può richiedere la tracheotomia;
- *necrosi delle cartilagini laringee*: a rischio nei pazienti con neoplasia che interessa le cartilagini stesse e in relazione alla dose somministrata. Eventuale terapia con antibiotici e ossigenoterapia iperbarica e, nei casi più estremi, laringectomia totale;
 - *danni tiroidei*: in particolare ipotiroidismo, che può presentarsi fino al 20-30% dei pazienti irradiati sul collo. Sono importanti sia la prevenzione, riducendo la dose alla tiroide, che il dosaggio degli ormoni tiroidei nel corso del follow up, in vista di eventuale terapia sostitutiva.

1.14 Indicazioni generali alla terapia di supporto

È auspicabile che la terapia di supporto venga pianificata ed eventualmente attivata già prima dell'inizio del trattamento per essere proseguita durante e dopo la conclusione della cura.

Prima di iniziare il trattamento, è consigliabile che il paziente esegua una accurata valutazione dello status nutrizionale e dentale.

Durante e subito dopo la fine del trattamento, soprattutto quando sussiste l'indicazione ad eseguire un trattamento chemioradioterapico concomitante, è importante che il paziente venga nutrito artificialmente, preferibilmente per via enterale, tramite sondino naso gastrico o gastrostomia.

Il posizionamento di un catetere venoso centrale è utile soprattutto nelle situazioni in cui è indicato eseguire un trattamento chemioterapico che prevede la somministrazione di 5-fluorouracile in infusione continua e consente una più agevole somministrazione della terapia di supporto. Per quanto riguarda la terapia antimicrobica, sebbene non esistano linee guida specifiche e gli studi eseguiti non abbiano dimostrato la reale efficacia di un trattamento profilattico, è consigliabile una terapia antibiotica preventiva quando si eseguono trattamenti con combinazioni chemioterapiche che hanno un'elevato rischio di incidenza di neutropenia febbrile come il TPF.

L'uso profilattico di fattori di crescita granulocitari e di eritropoietina è sconsigliato in concomitanza alla chemioterapia e radioterapia (62,63,64) mentre, per l'uso terapeutico, si consiglia di attenersi alle linee guida ASCO (65).

1.14.1 Trattamenti antivirali in pazienti con epatite virale attiva sottoposti a chemioterapia

Il trattamento chemioterapico può scatenare la riattivazione dell'infezione da HBV in pazienti affetti da epatite B attiva (Hbs Ag positivi) con complicanze talvolta severe; questo può costituire un problema nelle aree dove l'infezione da HBV è endemica.

Una recente revisione della letteratura (66) ha dimostrato che il trattamento preventivo con Lamivudina è in grado di ridurre la riattivazione del virus (dell'80% circa) e dell'epatite ad esso correlata in pazienti Hbs Ag positivi sottoposti a trattamento chemioterapico. Sulla base di questi dati, un panel di esperti si è recentemente espresso in favore del trattamento preventivo con Lamivudina (67,68,69).

BIBLIOGRAFIA

Testi oncologici di riferimento

Vincent T. De Vita., Jr, Samuel Hellman, Steven Rosenberg: Cancer: Principles and Practice of Oncology(8th ed.) Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008

Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al (editors): Principles and practice of radiation oncology (4th ed.). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.

Linee guida di riferimento disponibili su Internet

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck cancers. Disponibili all'indirizzo <http://www.nccn.org/professionals/physician>

National Cancer Institute (NCI). Physician Data Query (PDQ). Disponibile all'indirizzo

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment>

State of the art- Oncology in Europe. Disponibile all'indirizzo <http://www.startoncology.net>

Riferimenti bibliografici citati nel testo

1. G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna, P. Valagussa: Medicina Oncologica (8 ed). Masson-Elsevier 2007

2. Mia Hashibe, Paul Brennan, Simone Benhamou, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette

- Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium, *Journal of the National Cancer Institute* 2007 99(10):777-789
3. D'Souza G , Kreimer AR, Viscidi R et al: Case-control study of human papilloma virus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356: 1944-1956, 2007
 4. Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 92: 709-720, 2000
 5. Boulter A, Johnson NW, Birnbaum W, Teo CG. Epstein-Barr virus (EBV) associated lesions of the head and neck. *Oral Dis.* 2(2):117-24; 1996
 6. Lee SP Nasopharyngeal carcinoma and the EBV-specific T cell response: prospects for immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 12(6):463-71; 2002
 7. Kutler D, Auerbach AD, Satagopan J et al: High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* ; 129: 106-112, 2003
 8. ICD-O. International Classification of Diseases for Oncology. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, editors. 3rd ed. Geneva: World Health Organization. 2000.
 9. Spiro RH, Huvois AG, Wong JY et al: et al Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986; 152(4):345-50.
 10. Braakhuis BJ, Taber MP, Kummer JA et al: A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, 63: 1727-1730; 2003
 11. Robbins KT: Classification of neck dissection. *Otolaryngol Clin N Am* 31:639-655, 1998
 12. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al: CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 69:227-236, 2003
 13. Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P: Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 79:15-20, 2006
 14. <http://groups.eortc.be/radio/ATLAS.html>
 15. Huang S, Hwang D, Lockwood G et al: The predictive value of tumor thickness for cervical metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: a metanalysis of reported studies. *Eur J Cancer*, 5: abstract 5503, 2007
 16. International Union Against Cancer (UICC). TNM – Classification of Malignant Tumours (6th Edition). Wiley-Liss, New York, 2002
 17. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 355: 949-55, 2000
 18. Pignon JP, Le Mautre A, Bourhis J on behalf of the MACH-NC Collaborative Group: Metanalyses of chemotherapy in head and neck cancer: An update. *Inte J Rad Oncol Biol Phys* 69: S112-114, 2007
 19. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368:843-854, 2006
 20. Bonner JA, Larari PM, Gitsat J, et al.: Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567-78, 2006
 21. Bourhis J: Impact of age on treatment effect in locally advanced Head and neck cancer: two individual patient data meta-analyses. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006: abst 5501
 22. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al.: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88: 890-9, 1996
 23. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer: The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 324:1685-1690, 1991
 24. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349: 2091-8, 2003
 25. J. Lefebvre, J. Horiot, F. Rolland, M. et al: Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers. EORTC protocol 24954-22950. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007, abst LBA6016
 26. 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* 350: 1937-44, 2004
 27. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350: 1945-52, 2004
 28. Fietkau R, Lautenschlager C, Sauer R et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high risk SCCA of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006, abst 5507
 29. 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.*;27(10):843-50, 2005
 30. 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.* 104(7):1408-17; 2005
 31. Leon X, Lopez M, Pineiro Z et al: External validation of a risk group defined by recursive partitioning analysis in patients with head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head and neck* 29 (9): 815-821; 2007
 32. Jonkman A, Kaanders JH, Terhaard CH et al: Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68(1):119-25; 2007

33. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 357(17):1705-15, 2007
34. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.*;357(17):1695-704; 2007.
35. Baujat B, Audry H, Bourhis J et al MAC-NPC Collaborative group. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane database Syst Rev* 2006;Oct 28 (4):CD004329,
36. J.A. Langendijk, Ch.R. Leemans, J. Buter et al: The Additional Value of Chemotherapy to Radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma:A Meta-Analysis of the Published Literature, *J Clin Oncol* 22: 4604-4612; 2004
37. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, et al: Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Med Res.* 4(3):200-8; 2006
38. <http://www.nccn.org/professionals/physician>
39. Spencer Sa, et al. Concomitant chemotherapy and reirradiation as management for recurrent cancer. *Am J Clin Oncol* ,22; 1-5, 1999
40. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, et al. : Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma : experience at the Goustaive-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol.* 16:3556-62, 1998
41. Spencer SA, Harris J, Wheeker RH, et al.: RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 51:1299-304, 2001
42. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al.: Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:382-91, 2006
43. Janot F, De Raucourt D, Dolivet M et al : A phase III randomized study of reirradiation versus « wait and see » after salvage surgery in HNSCC. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO annual meeting proceedings; 2006: abst 5508.
44. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA et al. TP53 mutations and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 357: 2552-2561, 2007
45. Van Houten VM, Leemans CR, Kummer JA et al: Molecular diagnosis of surgical margins and local recurrence in head and neck cancer patients: a prospective study. *Clin Cancer Res.* 10(11):3614-20; 2004
46. Glynne-Jones R, Hoskin P: neoadjuvant cisplatin CT before chemoradiation: A flawed paradigm? *J Clin Oncol* 20: 5281-5286; 2007
47. Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R et al: Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 7(5):1204-13; 2001
48. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM et al: Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 21(10):1980-7; 2003
49. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE et al: Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol.* 22(1):77-85; 2004
50. J. Vermorken, R. Mesia, F. Rivera et al: Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 339: 1116-1127, 2008.
51. Trotti A: Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1-12, 2000
52. Common Terminology Criteria for Averse Events v3.0 (CTCAE): <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> .
53. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al: CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13:176-81, 2003
54. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB et al: Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 19: 142-149, 2007
55. Bölke E, Gerber PA, Lammering G Development and Management of Severe Cutaneous Side Effects in Head-and-Neck Cancer Patients during Concurrent Radiotherapy and Cetuximab. *Strahlenther Onkol.* 184(2):105-110;2008.
56. Russi E, Merlano M, Comino A et al: Ultrathin hydrocolloid dressing in skin damaged from alternating radiotherapy and chemotherapy plus cetuximab in advanced head and neck cancer (G.O.N.O. AlterRCC Italian Trial): in regard to Macmillan et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:864-872). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 69(2):638-9, 2007
57. David G, Pfister, Yungpo Bernard Su, Dennis H. Kraus et al: Concurrent Cetuximab, Cisplatin, and Concomitant Boost Radiotherapy for Locoregionally Advanced, Squamous Cell Head and Neck Cancer: A Pilot Phase II Study of a New Combined-Modality Paradigm. *J Clin Oncol* 24:1074-1078, 2006
58. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 24:2636-2643, 2006
59. Scully C, Epstein J, Sonis S: Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 26:77-84, 2004
60. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al: Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:577-587, 1999
61. Li Y, Taylor JMG, Ten Haken RK, Eisbruch A: The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 67:660-669, 2007

62. Henke M, Laszig R, Rube C et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 362(9392):1255-60; 2003;
63. Overgaard J, Eriksen JG, Nordmark M et al: Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitizer nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 6:757-64; 2005
64. Machtay M, Pajak TF, Suntharalingam M et al; Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: a randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99-03). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 69 (4): 1008-1017, 2007.
65. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al: 2006 update recommendation for the use of white blood cell growth factors: an evidence based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 24 (19): 3187-3205; 2006.
66. Loomba R, Rowley A, Wesley R et al: Systematic review: the effect of preventive Lamivudine on Hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*, 148: 519-528; 2008
67. Hoofnagle JH, Doo E, Liang Tj et al: Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 45: 1056-1075; 2007
68. Yeo W, Zhong S, Ho WM et al: Frequency of hepatitis B reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*, 62 (3): 299-307; 2000
69. Yeo W, Hui EP, Chan AT et al: prevention of hepatitis b virus reactivation in patients with nasopharyngeal carcinoma with lamivudine. *Am J Clin Oncol* 28 (4): 379-384; 2005

2. CARCINOMI DEL CAVO ORALE

2.1. Introduzione

La frequenza del carcinoma del cavo orale è molto elevata in alcuni paesi tra i quali l' India; in Italia ha una incidenza dello 0,4/100000/anno.. Sebbene l'incidenza sia maggiore nei maschi, il rapporto maschi/femmine sta progressivamente calando, per un aumento proporzionale del consumo di alcool e tabacco nel sesso femminile.

La frequenza di localizzazione dei carcinomi nelle diverse sottosedi del cavo orale varia notevolmente in funzione della localizzazione geografica. In Europa, e specificatamente in Italia, le sottosedi più colpite sono il labbro inferiore (30%), la lingua (30%) e il pavimento orale (16%) (1). Il cavo orale viene abitualmente suddiviso nelle seguenti sottosedi: labbro inferiore e superiore (prolabio e mucosa vestibolare), gengive inferiore e superiore (bordi alveolari), pavimento orale anteriore e laterale, lingua mobile (2/3 anteriori, cioè endoorali), guance (mucosa genienna, compreso il trigono retromolare), palato duro.

Il cavo orale è rivestito da mucosa ed è la sede di origine del 90% dei tumori maligni di questa regione. I rapporti della mucosa con le strutture sottostanti (muscoli, periostio e osso) sono estremamente importanti nel condizionare la progressione locale delle neoplasie, la possibilità tecnica di applicazione delle varie terapie e i risultati oncologici e funzionali dei trattamenti.

Buona parte dei carcinomi del cavo orale (15-40%) insorge su manifestazioni già note come stati precancerosi (leucoplachie, eritroplasia, lichen, fibrosi sottomucosa, anemia di Fanconi). La degenerazione può avvenire anche dopo molti anni (15-30) ed è tanto più probabile quanto minore è l'età di comparsa della precancerosi. Oltre alle precancerosi, all'alcolismo e al tabagismo, un altro fattore etiopatogenetico importante è costituito dai microtraumi da malformazioni dentarie, da dentature malconce o da protesi alterate (frequenti in soggetti anziani). In buona parte dei casi il meccanismo patogenetico specifico non può comunque essere identificato. Il carcinoma del cavo orale esordisce frequentemente come lesione superficiale micropapulare, ma tende rapidamente ad ulcerarsi e ad infiltrare le strutture sottostanti (muscolatura, periostio, osso). L'invasione della rete linfatica è piuttosto precoce e prelude alla diffusione ai linfonodi del collo. Questa si verifica con frequenza variabile in relazione alla sottosede, alle dimensioni e ad alcune caratteristiche istologiche della lesione primitiva (spessore, grado di malignità, invasione perineurale). La diffusione per via linfatica avviene generalmente in modo progressivo, a partire dai linfonodi più prossimi al tumore primitivo (livelli IA, IB e IIA) per continuare poi in quelli giugulari medi (III) ed inferiori (IV). Non sono rare però le localizzazioni isolate in questi ultimi linfonodi ("skip metastases").

2.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Per la stadiazione si rimanda ai criteri generali. Oltre agli esami già previsti si raccomanda tuttavia l'esecuzione di Dentalscan, quando indicato, per una più adeguata valutazione dei rapporti con le strutture ossee.

2.3. Indicazioni terapeutiche generali

La chirurgia e la radioterapia sono le due modalità terapeutiche loco-regionali principali nel trattamento dei tumori del cavo orale, e possono essere utilizzate in alternativa o in associazione. La scelta terapeutica in molti casi può essere particolarmente complessa e dipende da numerosi fattori (comorbidità, performance status, scelte personali), dall'estensione di T e di N e, a volte, dalla caratteristica della struttura sanitaria (risorse tecnologiche, esperienza e preferenze degli operatori medici). Va sottolineato che il cavo orale è sostanzialmente l'unica sede del distretto testa-collo in cui sussiste una significativa indicazione all'impiego della brachiterapia interstiziale (BRT), in particolare nel trattamento dei tumori in stadio iniziale. Essendo però questa metodica relativamente poco diffusa in Italia, la possibilità di scelta fra chirurgia e BRT di fatto esiste solo in pochi Centri specializzati, in grado di eseguire un trattamento brachiterapico di qualità.

Nel caso in cui si opti per una procedura chirurgica come primo trattamento, a prescindere dalla estensione di malattia, è necessario massimizzare la probabilità di ottenere margini liberi da malattia. Idealmente, la probabilità di ottenere residui tumorali post-operatori R2 dovrebbe attestarsi intorno allo 0%, mentre la probabilità di ottenere R1 non dovrebbe superare il 10%. Ne deriva che l'obiettivo rimane sempre l'R0 (i.e. 90%). In tal modo, si ridurrebbe la necessità di eseguire ulteriori terapie che non sarebbero quindi più parte integrante di un trattamento pianificato, ma rappresenterebbero più che altro una procedura di salvataggio.

Nel caso in cui due opzioni offrano le stesse possibilità di cura, prevarrà il trattamento con minore tossicità, salvo diversa indicazione fornita da eventuali dati sulla qualità di vita (QoL) che, qualora disponibili, saranno presi in debita considerazione.

2.3.1. Trattamento del tumore primitivo

2.3.1.1 Neoplasie di limitata estensione (T1)

Le opzioni terapeutiche sono la chirurgia e/o la BRT. La scelta fra le due modalità è condizionata dalla sede e dal volume della lesione, dall'estensione della componente infiltrante e dai rapporti della lesione con l'osso, ma in generale, si ritiene che le probabilità di guarigione siano paragonabili per i due trattamenti. Quando è possibile una resezione transorale senza conseguenze funzionali significative, il trattamento chirurgico è generalmente preferibile. Nel caso che all'esame istologico del pezzo operatorio i margini di resezione siano vicini al tumore (< 5 mm) o siano interessati è indicata una radicalizzazione chirurgica e, se non fattibile, una RT post-operatoria sul letto chirurgico.

Livello di evidenza di tipo III

Forza di raccomandazione B

2.3.1.2. Neoplasie ad estensione intermedia (T2)

Si propone una distinzione fra T2 favorevoli e sfavorevoli che implica una diversa programmazione terapeutica, singola o combinata.

Nei casi T2 "favorevoli" (diametro massimo < 3 cm, componente infiltrante < 1 cm) la chirurgia è il trattamento d'elezione, ma se la lesione è localizzata ad una adeguata distanza da strutture ossee può essere presa in considerazione anche la BRT, che consente l'ottenimento di buoni risultati oncologici e funzionali.

Nei T2 "sfavorevoli" (diametro massimo > 3 cm, componente infiltrante > 1 cm) la chirurgia è il trattamento di scelta al quale andrà prevista, "ab initio", l'associazione di un trattamento radiante post-operatorio (2) con o senza chemioterapia concomitante in base alla presenza di fattori di rischio maggiori (margini R1 o close e/o diffusione extracapsulare). Non esiste invece un consenso sul trattamento concomitante postoperatorio in presenza solo di fattori di rischio minori (numero di linfonodi coinvolti, infiltrazione perineurale, invasione vascolare, coinvolgimento del IV e V livello linfonodale), situazione in cui la sola radioterapia post-operatoria è considerata un'opzione ugualmente valida.

2.3.1.3. Neoplasie avanzate (T3-T4)

Nei pazienti operabili la chirurgia è il trattamento di scelta, poiché è quello che indiscutibilmente garantisce le maggiori probabilità di cura, ma, nella maggior parte dei casi, l'intervento dovrà essere seguito da una RT post-operatoria (la cui indicazione viene comunque posta sulla base di precisi criteri, (vedi paragrafo 1.6) con o senza chemioterapia concomitante.

Livello di evidenza di tipo III

Forza di raccomandazione B

Nei pazienti non operabili il trattamento chemio-radioterapico concomitante viene ritenuto attualmente l'opzione standard (vedi paragrafo 1.5.1.1), ma, quando le condizioni del paziente non lo consentono, può essere proposto un trattamento radioterapico esclusivo, eventualmente con frazionamento alterato (vedi paragrafo 1.10.).

Livello di evidenza di tipo Ia

Forza di raccomandazione A

L'associazione di radioterapia e Cetuximab può essere considerata oggi un'alternativa terapeutica.

Livello di evidenza di tipo Ib

Forza di raccomandazione A

2.3.2 Trattamento del collo

2.3.2.1. Assenza di adenopatie (cNO)

Il trattamento del collo clinicamente negativo dipende da vari fattori, quali la sede del tumore primitivo, la possibilità di uno stretto controllo clinico (anche mensile/bimestrale nel primo/secondo anno dalla diagnosi), e la modalità terapeutica utilizzata per trattare il tumore primitivo. In particolare può non essere effettuato alcun trattamento del collo, a condizione che sia possibile uno stretto controllo clinico e in assenza di fattori di rischio all'esame istologico nei casi resecati, nelle seguenti situazioni: T1-T2 del labbro, della gengiva superiore e del palato duro; T1 della gengiva inferiore, del pavimento orale e della lingua.

Dove si prevede un rischio di micrometastasi linfonodali \geq del 20%, s'impone invece il trattamento precauzionale del collo (I, II e III livello in tutti i casi, anche IV livello per i tumori della porzione posteriore del corpo linguale). La chirurgia (svuotamento funzionale o selettivo) viene generalmente preferita a meno che non si tratti di un T operato con fattori di rischio o di una pregresso trattamento BRT. Nel primo caso la RT esterna dovrà comprendere anche il T.

2.3.2.2. Presenza di adenopatie. In presenza di adenopatie si impone un trattamento curativo del collo, comprendendo generalmente i livelli I-V in rapporto alla sede del tumore primitivo. Se il T è operabile in monoblocco con N può essere impiegata la chirurgia, svuotamento funzionale o radicale in considerazione della sede di malattia e dell'entità delle stazioni linfonodali interessate, eventualmente seguita da RT esclusiva, oppure da chemioradioterapia concomitante (in base ai consueti fattori di rischio, vedi paragrafo 1.7.).

2.4. Note di tecnica radioterapica

(Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it)

2.5. Risultati attesi

Globalmente il tasso di controllo locale nei carcinomi del cavo orale si attesta intorno al 60-65%. Ovviamente la probabilità di controllo varia a seconda della sede e dell'estensione della malattia, con estremi che vanno dal 95% per i carcinomi T1- T2 del labbro al 20% per i T4 della lingua e del trigono retromolare (4).

La probabilità di controllo loco-regionale varia in funzione della presenza o meno di metastasi linfonodali e della loro estensione. La presenza di metastasi linfonodali riduce del 50% la probabilità di guarigione globale rispetto alle stesse classi di T senza metastasi.

Le probabilità di sopravvivenza a 3-5 anni sono equivalenti per chirurgia e radioterapia negli stadi I e II (70-85%) (10).

Le metastasi a distanza dei carcinomi del cavo orale sono rare (<10%), salvo dopo ripetute recidive a vari livelli. L'incidenza di secondi tumori è stimabile intorno al 3% annuo nella popolazione guarita.

2.6. Follow-up

Le possibilità reali di recupero delle recidive locali e regionali (circa il 30%) rendono indispensabile un programma di controlli ravvicinati con intervalli che possono oscillare fra 1 e 3 mesi durante il primo anno, e ad intervalli progressivamente crescenti.

Le visite di controllo devono comprendere l'esame clinico (visita ORL con fibroscopia), nei pazienti sottosti a chirurgia, non irradiati, e con obiettività clinica facilmente rilevabile con la sola ispezione e palpazione. In tutti gli altri casi potrebbe esser utile associare alla visita ORL un'ecografia del collo o altri esami più approfonditi.

Nei casi in cui sia stato eseguito un trattamento radiante, è sicuramente utile associare alla visita ORL periodici esami radiologici a cadenza semestrale.

Viene inoltre suggerito lo studio radiologico del torace ogni 12 mesi, preferibilmente con TC.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna, P. Valagussa: Medicina Oncologica (8 ed). Masson-Elsevier 2007
2. Bachaud J.M., Delannes m., et al.: « Radiotherapy of stage I and II carcinomas of mobile tongue and/or floor of the mouth » Radiat and Oncol, 31, 199-206, 1994
3. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, et al: Interstitial brachithery for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:767-775, 1999
4. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al: Analysis of treatment results for oral tongue cancer. Laryngoscope 112:616-625, 2002; Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, et al: Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 98:546-552, 2004
5. Lin CS, Jen YM, Cheng MF, et al: Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: an aggressive cancer requiring multimodality treatment. Head Neck 28:150-157, 2006
6. Bilde A, von Buchwald C, Johansen J, et al: The Danish national guidelines for treatment of oral squamous cell carcinoma. Acta Oncol 45:294-249, 2006
7. Fan K-H, Lin C-H, Kang C-J, et al: Combined-modality treatment for advanced oral tongue squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:453-461, 2007
8. Yao M, Chang K, Funk GF, et al: The failure patterns of oral cavity squamous cell carcinoma after intensity-modulated radiotherapy-The University of Iowa experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1332-1341, 2007
9. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. Laryngoscope. 2002; 112: 616-25
10. Liao CT, Chang JT, Wang HM et al: Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. Ann Surg Oncol 15 (3): 915-22, 2008.

APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DEL CAVO ORALE (6ª ED., 2002)

Tumore primitivo

Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm
T2	Tumore la cui dimensione massima è superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm
T3	Tumore la cui dimensione massima è superiore a 4 cm
T4	Tumore che invade strutture adiacenti (ad es. la corticale ossea, la muscolatura profonda/estrinseca della lingua, il seno mascellare, la cute)

Linfonodi regionali

N0	assenza di metastasi linfonodali regionali;
N1	metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;
N2a	metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;
N2b	metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
N2c	metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
N3	metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

Raggruppamento in stadi

stadio I:	T1 N0
stadio II:	T2 N0
stadio III:	T3 N0, T1-3 N1
stadio IVA:	T4a N0-1, T1-4a N2
stadio IVB:	T4b ogniN, ogniT N3
stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

3. CARCINOMA DELLA RINOFARINGE

3.1 Introduzione.

Il carcinoma della rinofaringe è una forma peculiare dei tumori del distretto cervico-facciale dal punto di vista epidemiologico, etiologico e clinico. Si distingue dai più comuni carcinomi spinocellulari del distretto testa-collo per un picco di incidenza in fasce di età più giovani (< 50 anni), per l'associazione con l'infezione da virus di Epstein-Barr, per l'assenza dei tipici fattori di rischio (etilismo, tabagismo), e per un' elevata incidenza di tipo endemico nel sud-est asiatico: nel sud della Cina ed a Hong Kong si registrano 30-80 casi/100mila abitanti/anno, mentre ha un'incidenza intermedia (8-12 casi/100mila ab/anno) in Asia meridionale (Taiwan, Thailandia, Vietnam, Filippine) e nel bacino del Mediterraneo.

Al di fuori di queste aree in cui è endemico, ha una incidenza estremamente bassa (0,5 casi/anno/100mila ab.). La prevalenza della malattia in Italia nel 1992 è stata riportata essere di 14 casi per 100.000 abitanti (1,2).

Il picco di incidenza si rileva tra i 40 ed i 50 anni anche se in alcune aree esiste una distribuzione bimodale (doppio picco di incidenza: 10-20 anni e 50-60 anni). Il rapporto maschi/femmine varia tra i 2-3,5/1.

Il carcinoma della rinofaringe è una malattia caratterizzata da una marcata tendenza alla progressione locale (parafaringe, fosse nasali, base cranica), regionale (linfonodale cervicale) e a distanza (metastasi ematogene prevalentemente allo scheletro, al fegato, linfonodi extraregionali e al polmone). L'esordio clinico è generalmente caratterizzato da tipici sintomi locali (ipoacusia, ostruzione nasale, deficit dei nervi cranici), oppure dalla comparsa di adenopatie al collo in accrescimento relativamente rapido.

Dal punto di vista istopatologico si comprendono nella definizione "carcinoma del rinofaringe" solo le forme derivanti dall'epitelio mucoso squamocellulare, con gradi variabili di produzione di

cheratina e quindi di differenziazione. La classificazione WHO più recente prevede i seguenti tre tipi istologici: carcinoma non cheratinizzante (differenziato o indifferenziato), carcinoma spinocellulare cheratinizzante, carcinoma spinocellulare basaloide (2).

I fattori prognostici principali sono lo stadio di N e di T e l'istologia (prognosi migliore per gli stadi iniziali e per le forme non cheratinizzanti) (paragrafo 1.10).

3.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione.

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale di malattia è indispensabile disporre dell'esito di una visita specialistica ORL con fibroendoscopia, nonchè di una RM (o di una TC) recenti che studino adeguatamente sia la base cranica sia tutto il collo. La RM è caratterizzata da una maggiore risoluzione diagnostica, soprattutto a livello dei tessuti molli, ma la TC potrebbe visualizzare meglio l'eventuale coinvolgimento di strutture ossee; i due esami sono pertanto complementari, ma a parte casi selezionati non è indispensabile prescriverli entrambi, considerando comunque la RM come l'esame di prima scelta. Lo studio dei linfonodi del collo può essere utile integrato con l'ecografia. La PET-TC (con FDG) può fornire ulteriori informazioni sull'estensione loco-regionale di malattia.

Per la stadiazione a distanza gli esami tradizionali comprendono Rx torace, ecografia epatica e scintigrafia ossea; in alternativa può essere impiegata la sola FDG-PET corporea globale.

La presenza del virus nelle cellule tumorali e il riscontro dell'EBV-DNA può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali (es. sarcomi e linfomi).

3.3 Indicazioni terapeutiche generali.

La radioterapia è tradizionalmente il trattamento elettivo per i carcinomi del rinofaringe, con potenzialità curative in tutti gli stadi di malattia. La chirurgia è attualmente limitata all'asportazione di eventuali residui linfonodali dopo radioterapia, nonchè al salvataggio delle ricadute regionali o, eccezionalmente, locali (in alternativa alla re-irradiazione) e a distanza (11).

Nel I e II stadio è indicato il solo trattamento radiante.

Livello di evidenza di tipo Ia

Forza di raccomandazione A

In stadi II selezionati può essere utilizzata anche la chemioterapia concomitante ma non esistono evidenze di grado elevato (12).

Stadi III e IV A/B: La chemioterapia viene utilizzata nel trattamento degli stadi intermedi e avanzati (T2b-T4, N2-3) in concomitanza alla radioterapia piuttosto che come trattamento di induzione o adiuvante. Il trattamento farmacologico consigliato è il Cisplatino 100 mg/m² ogni 3 settimane.

Livello di evidenza di tipo Ia

Forza di raccomandazione A

Non c'è evidenza chiara che la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante aggiunga alcun beneficio di sopravvivenza quando confrontata con il trattamento concomitante chemioradioterapico (13,14).

3.4. Note di tecnica radioterapica

(Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it)

3.5. Risultati attesi

Nonostante la rarità della malattia nei paesi occidentali sono disponibili molti dati in letteratura; i risultati pubblicati vanno però interpretati con cautela in relazione alla possibile variabilità geografica di alcune caratteristiche della malattia (ad es. la tipologia istologica) e, presumibilmente, anche la storia naturale e la responsività ai trattamenti. Ulteriore fattore di difficoltà è stato l'aggiornamento del TNM nel 1997 (sostanzialmente invariata la più recente edizione del 2002, vedi Appendice), che ha cambiato significativamente alcune definizioni e i raggruppamenti per stadio rispetto all'edizione precedente del 1987.

È ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza globale a 5 anni del 70-80% per gli stadi I e II e del 50-60% per gli stadi avanzati (stadio III e IV). Considerando i dati più recenti della letteratura, ed il miglioramento delle tecniche di trattamento, oggi è ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza superiori di circa il 10% (www.startoncology.net)

3.6. Follow-up.

Subito dopo la fine del trattamento radiante può essere necessario controllare il paziente a breve termine (es. visite settimanali) per la possibile significativa accentuazione della tossicità acuta. La valutazione della risposta della malattia al trattamento va effettuata non prima dei 2 mesi dal termine dello stesso, e comunque non oltre i 3 mesi. Questi limiti temporali possono essere anticipati in relazione ad alcune situazioni cliniche, ad es. grosse adenopatie in scarsa regressione durante il trattamento. Per la valutazione della risposta è necessario ripetere l'imaging effettuato prima del trattamento ed eseguire una visita ORL con fibre ottiche. La PET può fornire utili informazioni in caso di lesioni residue sospette. In assenza di sospetta persistenza e/o recidiva di malattia (remissione clinica completa) il follow-up prosegue con visita ORL e RM ogni 6 mesi per 4 anni. Determinazione sierica dell'EBV-DNA al 2, 6, 24, 36 mesi dalla fine del trattamento. Negli stadi III e IV viene inoltre consigliata l'esecuzione di una PET al 12 e 24 mese.

Si raccomanda inoltre un monitoraggio costante e protratto della funzionalità tiroidea.

3.7. Re-irradiazione

Il carcinoma rinofaringeo può recidivare localmente dopo un trattamento radiante, in assenza di altre localizzazioni di malattia; in questi casi, da ri-stadiare con molta attenzione, può essere posta l'indicazione ad un secondo trattamento radioterapico di salvataggio sulla regione del rinofaringe e/o della base cranica, trattamento che consente la guarigione definitiva in una percentuale limitata ma significativa di casi, in assenza di reali alternative terapeutiche. La re-irradiazione può essere effettuata con brachiterapia HDR (nelle recidive superficiali, 30 Gy in 5-6 frazioni) oppure con radioterapia esterna (es. 45-50 Gy in 25 frazioni, se possibile con tecniche ad elevata conformazionalità quali la 3D-CRT, l'IMRT o la stereotassi); dosi superiori possono essere prese in considerazione in relazione al tempo trascorso dal primo trattamento e alla sede della recidiva.

Pur in assenza di dati consolidati, si può ricorrere, in casi selezionati, ad un trattamento chemioterapico anche in concomitanza alla re-irradiazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Licitra L, Bernier J, Bossi P et al. Cancer of nasopharynx. www.startoncology.net.
2. Wei W, Sham JST: Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 365:2041-2054, 2005.
3. ICD-O. International Classification of Diseases for Oncology. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, editors. 3rd ed. Geneva: World Health Organization. 2005. MODIFICARE VOCE METTERE WHO 2005: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds). WHO classification of tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005.
4. Waldrom J, Tin MM, Keller A, et al.: Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 68: 153-61, 2003
5. Palazzi M, Guzzo M, Tomatis S, et al: Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1451-8, 2004. Hunt MA, Zelefsky MJ,
6. Wolden S, et al: Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:623-632, 2001.
7. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al : Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:12-22, 2002.
8. Kam M, Teo PML, Chau RMC, et al: Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity modulated radio-

- therapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60; 1440-1450, 2004.
9. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG: Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005.
 10. Lee SW, Back GM, Yi BY: Preliminary results of a phase I/II study of simultaneous modulated accelerated radiotherapy for nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 152-160, 2006.
 11. Fandi A, Bachouchi M, Azli N et al: Long-Term Disease-Free Survivors in Metastatic Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type. *J Clin Oncol* 13:1324-1330; 2000
 12. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL et al: Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 18 (10) 2040-2045; 2000
 13. Baujat B, Audry H, Bourhis J et al MAC-NPC Collaborative group. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane database Syst Rev* 2006;Oct 28 (4):CD004329,
 14. Pignon JP, Le Mautre A, Bourhis J on behalf of the MACH-NC Collaborative Group: Metanalyses of chemotherapy in head and neck cancer: An update. *Inte J Rad Oncol Biol Phys* 69: S112-114, 2007

APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM (6ª EDIZIONE, 2002)

Classificazione del tumore primitivo

- T1 tumore limitato al rinofaringe
 T2 tumore che si estende ai tessuti molli dell'orofaringe, alle cavità nasali o al parafaringe
 T2a senza estensione parafaringea
 T2b con estensione parafaringea
 T3 tumore che interessa strutture ossee e/o i seni paranasali
 T4 tumore con estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, della fossa infratemporale, dell'ipofaringe o dell'orbita

Classificazione dei linfonodi regionali

- N1 metastasi linfonodali monolaterali, di dimensioni non >6 cm e al di sopra delle logge sovraclaveari
 N2 metastasi linfonodali bilaterali, di dimensioni non >6 cm e al di sopra delle logge sovraclaveari
 N3a metastasi linfonodali di dimensioni >6 cm
 N3b metastasi linfonodali estese alle logge sovraclaveari

Raggruppamento in stadi

Stadio I	T1 N0
Stadio IIA	T2a N0
Stadio IIB	T2b N0, T1-2 N1
Stadio III	T1-3 N2, T3 N0-2
Stadio IVA	T4 N0-2
Stadio IVB	ogni T, N3
Stadio IVC	ogni T, ogni N, M1

4. CARCINOMI DELL'OROFARINGE

4.1. Introduzione

I tumori dell'orofaringe sono relativamente frequenti nell'ambito del distretto testa-collo. In base ai registri tumori esistenti, l'incidenza in Italia nel periodo 1994-1999 è stata di 10 casi per 100000 abitanti. Gli uomini sono colpiti più delle donne (M:F=6:1) soprattutto tra i 50 e 70 anni.

I tumori dell'orofaringe si associano generalmente ad una storia di abuso di alcol e di tabacco, che sono fattori predisponenti anche per altri tumori del tratto aereo-digestivo superiore, favorendo quindi un'incidenza non trascurabile di tumori multipli sincroni o metacroni. Del tutto recentemente è stata dimostrata una correlazione eziopatogenetica fra l'infezione da Papilloma

Virus Umano (HPV) e la comparsa di carcinomi spinocellulari dell'orofaringe (soprattutto della tonsilla) a prognosi relativamente favorevole (vedi anche parte generale).

L'orofaringe (o mesofaringe) si trova tra il rinofaringe superiormente, l'ipofaringe inferiormente e la cavità orale anteriormente, ed è suddiviso in 4 sottosedì: palato molle (o parete superiore), regione tonsillare (o parete laterale), base della lingua (o parete anteriore) e parete posteriore. La prima stazione di drenaggio linfatico è rappresentata dai linfonodi giugulodigastrici del livello II, nonché dai linfonodi retrofaringei e dello spazio parafaringeo. La progressione dell'interessamento linfonodale avviene generalmente dall'alto in basso (dal livello II al IV) e raramente viene saltato un livello. Le lesioni che originano dalla linea mediana (base lingua, palato molle, parete posteriore) hanno una significativa tendenza a dare metastasi linfonodali bilaterali. La probabilità di interessamento linfonodale è correlata alla sottosedo anatomica di insorgenza del tumore e allo stadio di T.

Dal punto di vista istologico il 90% dei tumori è rappresentato dai carcinomi spinocellulari (comprese le rare forme indifferenziate), mentre il restante 10% è costituito da tumori inusuali quali i carcinomi delle ghiandole salivari minori (carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoideo-cistico, ecc.), i linfomi e i melanomi.

L'evoluzione locale è variabile, con crescita infiltrativa e/o ulcerativa prevalente nei carcinomi squamosi della regione tonsillare e delle base linguale e crescita espansiva sottomucosa, a lungo asintomatica, dei tumori ghiandolari del palato. La diffusione per via linfatica è estremamente frequente nei carcinomi squamosi (55-65% dei casi), in cui l'adenopatia rappresenta talora l'unico sintomo di malattia; tale diffusione è rara nei tumori ghiandolari. La tonsilla rappresenta inoltre la sede d'origine più frequente delle metastasi linfonodali cervicali a primitività inizialmente ignota.

4.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Gli accertamenti diagnostici da effettuare prima del trattamento sono la visita specialistica ORL + fibroscopia, la RM con mezzo di contrasto (esame di prima istanza, in alternativa la TC con mezzo di contrasto), la broncoscopia ed EGDS, la radiografia del torace.

La classificazione utilizzata è il TNM (6ª ed. del 2002) (vedi Appendice)

4.3. Indicazioni terapeutiche generali

Le terapie di scelta sono rappresentate dalla chirurgia e dalla radioterapia, da sole o combinate, e dalla chemioterapia, utilizzata sempre in combinazione con le precedenti in varie sequenze.

4.3.1. Chirurgia

Per le lesioni limitate (T1) sono possibili interventi chirurgici conservativi; nel caso di neoplasie più avanzate gli interventi sono più estesi, con conseguenze funzionali diverse a seconda della sede del tumore e della sua estensione. Nelle neoplasie della regione tonsillare (o amigdaloglossopalatina) a sede laterale la chirurgia comporta spesso accessi transmandibolari e ricostruzioni complesse, con potenziali alterazioni delle funzioni deglutitorie e masticatorie ed alterazioni estetico-morfologiche. In quelle più posteriori, in genere mediane (base della lingua, regione glossoepiglottica), sono più spesso coinvolte strutture laringee (epiglottide, spazio tireoepiglottico) e sono necessari interventi che implicano laringectomie parziali o totali e quindi disturbi della funzione fonatoria: la laringectomia sopraglottica allargata alla base linguale, la subglosso-laringectomia totale, fino alla glosso-laringectomia totale.

Nella maggior parte dei casi si rendono necessari svuotamenti delle logge linfatiche cervicali con tecnica variabile a seconda delle caratteristiche delle adenopatie, da eseguirsi mono o bilateralmente in relazione alla sede del tumore primitivo, quasi sempre in concomitanza e in continuità con quest'ultimo. I risultati, in termini di guarigione definitiva, sono abbastanza soddisfacenti e simili a quelli ottenibili con la radioterapia tranne che nelle presentazioni molto estese, mentre la qualità di vita paga un prezzo elevato, che negli ultimi anni si è alquanto ridotto con il miglioramento delle procedure ricostruttive.

4.3.2. Radioterapia

La radioterapia esclusiva è indicata per neoplasie di dimensioni piccole (T1) o intermedie (T2);

in questi casi selezionati il controllo locale è equivalente tra chirurgia e radioterapia (80-90%), ma con la RT gli esiti funzionali sono probabilmente migliori. Nelle localizzazioni alla parete posteriore la RT è la terapia di elezione.

Negli stadi più avanzati (III-IV) la RT ha un ruolo importante soprattutto in un'ottica di preservazione d'organo, in particolare quindi in tutti i casi in cui l'opzione chirurgica comporterebbe danni funzionali eccessivi (es. laringectomia). In questo contesto, nel tentativo di ottimizzare i risultati oncologici, è necessario associare alla RT la chemioterapia o un farmaco biologico oppure impiegare un frazionamento alterato della dose (vedi paragrafo 1.5.1.); la combinazione di questi due approcci è ancora sperimentale.

Anche nel caso dei carcinomi orofaringei la radioterapia trova frequente indicazione in ambito post-operatorio, eventualmente associata alla chemioterapia, riconoscendo criteri di applicazione analoghi a quelli stabiliti per le altre sedi anatomiche (vedi paragrafo 1.7.).

4.3.3 Chemioterapia

Le seguenti indicazioni sono valide per i carcinomi squamosi data l'assenza di casistica adeguata sui tumori a differente istologia (mucoepidermoide ed adenoidocistico).

Negli stadi III-IV la chemioterapia concomitante alla radioterapia è il trattamento standard (vedi parte generale); in casi particolari la somministrazione di Cetuximab concomitante alla radioterapia può essere una valida alternativa.

La chemioterapia post-operatoria trova indicazione solo in associazione alla radioterapia secondo i criteri già esplicitati nella parte generale (vedi).

La chemioterapia di induzione deve essere ancora considerata sperimentale anche se l'unico studio randomizzato specifico per i tumori dell'orofaringe (GETTEC) sembra dimostrare un beneficio sulla sopravvivenza in paragone alla sola radioterapia (9).

4.4. Note di tecnica radioterapica

(Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it)

4.5. Risultati attesi

In linea generale è possibile affermare che negli stadi iniziali di malattia (T1-2 N0) le possibilità di sopravvivenza a 5 anni con radioterapia convenzionale o chirurgia limitata, da sole, oscillano fra il 70% e l'80%, per tutte le localizzazioni orofaringee. Negli stadi più avanzati per estensione locale (T3-T4) o regionale (N1-3) le possibilità di sopravvivenza a 5 anni si riducono nettamente e progressivamente con l'avanzare dello stadio, andando dal 50% al 20%.

I principali fattori prognostici dei carcinomi dell'orofaringe sono rappresentati dallo stadio di T e di N; il grado di interessamento linfonodale è, forse, il più significativo tra i fattori correlati al mancato successo del trattamento. La sede di presentazione della neoplasia può rivestire anch'essa un valore prognostico: le neoplasie a sede tonsillare (anche in relazione alla presenza dell'HPV-vedi parte generale) hanno globalmente una prognosi migliore rispetto a quelle della base lingua o della parete posteriore; l'estensione al solco glosso-epiglottico implica una prognosi più sfavorevole. Le scadenti condizioni generali, un basso performance status e il sesso maschile costituiscono ulteriori fattori prognostici sfavorevoli, anche se di minore rilievo.

4.6. Follow-up

Le possibilità reali di recupero della persistenza di malattia dopo trattamento non chirurgico o delle recidive locali e regionali rendono indispensabile un programma di controlli clinici sistematici, da effettuarsi ad intervalli di 1-3 mesi durante i primi 3 anni, di 4-6 mesi fino al quinto anno e annuali successivamente. La prima visita di controllo dovrebbe comprendere sempre l'esame clinico (visita ORL con fibroscopia) e, nei casi trattati con RT, la RM del massiccio facciale e collo (eventualmente integrata dall'ecografia per lo studio del collo); la PET può fornire informazioni utili in casi di difficile interpretazione, mentre la TC dovrebbe essere considerata in questo contesto un esame di seconda scelta. È importante riconoscere che la valutazione radiologica (RM) dopo un trattamento non chirurgico deve essere effettuata non prima di 2-3 mesi dalla fine della terapia, per evitare risultati falsamente positivi. Ai controlli successivi, oltre alla visita clinica e alla radiografia del torace (ogni 12 mesi), la prescrizione di ulteriori valutazioni

radiologiche va individualizzata in relazione alla presenza di eventuali sospetti di persistenza o di recidiva di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy. *Radiother Oncol* 25:231-241, 1992.
2. Harrison LB et al: Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue- a comparison of primary RT vs surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994
3. Wang CC, Montgomery W, Efid J: Local control of oropharyngeal carcinoma treated by irradiation alone. *Laryngoscope* 105:529-33, 1995.
4. Fein DA, Lee WR, Amos WR, et al: Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience. *34:289-296, 1996.*
5. Brunin F, et al: Cancer of the base of the tongue: past and future. *Head Neck*, 1999
6. Olmi P, Fallai C, Rossi F, et al: Conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy and concomitant chemotherapy in advanced oropharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:78-92, 2003
7. de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, et al: Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:363-73, 2006
8. Garden AS, Morrison WH, Wong P-F, et al: Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:438-444, 2007
9. Dometge C, Hill C, Lefebvre JL, et al: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 83:1594-1598, 2000).

APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DELL'OROFARINGE (6ª ED., 2002)

Tumore primitivo

Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore di dimensione massima non superiore a 2 cm
T2	Tumore di dimensione massima superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm
T3	Tumore di dimensione massima superiore a 4 cm
T4	Tumore che invade strutture adiacenti quali i muscoli pterigoidei, la mandibola, il palato duro, i muscoli profondi della lingua, la laringe.

Linfonodi regionali

N0	assenza di metastasi linfonodali regionali;
N1	metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;
N2a	metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;
N2b	metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
N2c	metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
N3	metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

Raggruppamento in stadi

stadio I:	T1 N0
stadio II:	T2 N0
stadio III:	T3 N0, T1-3 N1
stadio IVA:	T4a N0-1, T1-4a N2
stadio IVB:	T4b ogniN, ogniT N3
stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

5. CARCINOMI DELL'IPOFARINGE

5.1. Introduzione

I tumori dell'ipofaringe hanno un'incidenza molto variabile nel mondo (massima in India). In Europa la Francia è il paese con l'incidenza più alta mentre in Italia l'incidenza è pari a 0,4 casi ogni 100 mila abitanti per anno. Il rapporto maschi/femmine è circa 9:1, tranne per la localizzazione retrocricoidea, per la quale vi è una modesta prevalenza del sesso femminile.

C'è una chiara correlazione tra insorgenza di tumore ipofaringeo e abuso di tabacco e alcool. È stata inoltre osservata una correlazione tra il tumore ipofaringeo ad esordio retrocricoideo e alcuni deficit dietetici, in particolare di ferro, come si manifesta nella sindrome di Plummer-Vinson (disfagia, anemia microcitica ipocromica e atrofia della mucosa gastrica).

L'ipofaringe è costituito da 3 sottosedi: i seni piriformi, la parete faringea posteriore e la regione retrocricoidea; si estende dal livello dell'osso ioide fino al limite inferiore della cartilagine cricoidea e abbraccia la laringe che si trova anteriormente e medialmente. In almeno 3/4 dei casi il tumore origina dai seni piriformi e nel 15-20% dalla parete faringea posteriore, mentre sono rari i tumori della regione retrocricoidea (circa 5% dei casi).

L'ipofaringe è dotato di una ricca rete linfatica e il drenaggio linfatico è prevalentemente verso i linfonodi giugulari superiori (livello II) e medi (livello III), ma può anche estendersi attraverso i paratracheali verso i giugulari inferiori (livello IV) e i mediastinici anteriori. Inoltre possono essere interessati i linfonodi retrofaringei, quando è invaso lo spazio retrofaringeo.

In più del 95% dei casi si tratta di carcinomi squamocellulari. Raramente si trovano varianti basalioidi del carcinoma squamocellulare, tumori delle ghiandole salivari minori, sarcomi e linfomi (vedi parte generale, paragrafo 1.1.2).

5.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale della malattia è necessario disporre di una valutazione ORL con fibroscopia del distretto faringo-laringeo e di una TC o di una RM con m.d.c. della regione cervico-facciale. Le lesioni secondarie o primitive sincrone delle vie aereo-digestive superiori non sono infrequenti, soprattutto nei casi esposti a fattori di rischio. È quindi consigliabile una valutazione di questi distretti con una endoscopia del digerente superiore, una broncoscopia e una radiografia del torace; la TC del torace è necessaria nel caso in cui gli esami standard rilevino lesioni sospette. Per altre indagini vedi la parte generale.

5.3. Indicazioni terapeutiche generali

Radioterapia e chirurgia ottengono risultati analoghi nelle lesioni iniziali dell'ipofaringe (T1-2 N0-1), peraltro non frequenti. La terapia radiante è preferibile, rispetto ad una chirurgia demolitiva, per i migliori risultati funzionali. Una chirurgia conservativa, quando fattibile, può essere una valida alternativa alla radioterapia.

Nei tumori più avanzati (T3-4) operabili la chirurgia seguita da radioterapia, con o senza chemioterapia, è tradizionalmente il trattamento di prima scelta. Dati ormai consolidati indicano la possibilità di programmi di radio-chemioterapia allo scopo di conservare la laringe, con probabilità equivalenti di controllo locale di malattia e analoga sopravvivenza rispetto alla chirurgia, ma con conservazione dell'organo (a 5 anni 53% con il trattamento sequenziale e 60% con il trattamento alternante) e della funzione (a 5 anni 30% con il trattamento sequenziale e 36% con il trattamento alternante) (3,4).

Nelle forme non operabili il trattamento radiochemioterapico concomitante è il trattamento di prima scelta.

5.4. Chemioterapia

Le seguenti indicazioni sono valide per i carcinomi squamosi data l'assenza di casistica adeguata sui tumori a differente istologia (mucoepidermoide ed adenoidocistico).

Negli stadi III-IV la chemioterapia concomitante alla radioterapia è il trattamento standard (vedi parte generale); in casi particolari la somministrazione concomitante di Cetuximab può essere una valida alternativa.

La chemioterapia post-operatoria trova indicazione solo in associazione alla radioterapia secondo i criteri già esplicitati nella parte generale (vedi).

La chemioterapia di induzione deve essere ancora considerata sperimentale anche se l'unico studio randomizzato (GETTEC), specifico per i tumori dell'orofaringe, sembra dimostrare un beneficio sulla sopravvivenza in paragone alla sola radioterapia (9).

5.5 Note di tecnica radioterapica

(Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it)

5.6. Risultati attesi

Negli stadi iniziali di malattia (T1-2 N0) un trattamento radioterapico esclusivo può ottenere buoni tassi di controllo loco-regionale definitivo (dell'ordine del 70-80%), senza considerare le ulteriori possibilità di salvataggio chirurgico.

In presenza di malattia localmente avanzata (T3-4 e/o N 1-3) la sola radioterapia ottiene risultati nel complesso modesti (controllo loco-regionale inferiore al 40%); un significativo miglioramento si è ottenuto con l'integrazione radio-chemioterapica.

Non va dimenticato che in questi tumori la prognosi è condizionata in modo significativo anche dal rischio relativamente elevato di diffusione tumorale extra-regionale e dall'insorgenza di secondi tumori.

5.7. Follow-up

Il follow-up dei pazienti trattati per un tumore dell'ipofaringe è particolarmente critico, soprattutto nei primi due anni successivi alla cura, per il rischio significativo di fallimenti loco-regionali e per la concreta possibilità di trattamenti di salvataggio con intento curativo. Questa problematica ha acquisito di recente una ulteriore rilevanza e complessità con l'introduzione in clinica dei trattamenti integrati (radio-chemioterapia) di prima istanza. L'obiettivo del follow-up in questi pazienti è quello consueto di diagnosticare con il massimo anticipo possibile la persistenza o la recidiva locale della malattia, per consentire un trattamento di salvataggio. La difficoltà principale, specie nei casi di tumore avanzato trattato con terapia integrata, è la distinzione fra gli esiti terapeutici e la persistenza/recidiva di malattia.

L'approccio consigliato, nella maggior parte dei casi e in assenza di quadri evolutivi inusuali, è la valutazione non troppo precoce del risultato terapeutico (almeno 2-3 mesi dopo la fine della RT) tramite fibroscopia (con biopsie) ed imaging radiologico (RM, TC, ecografia), con eventuale impiego della PET-TC nei casi dubbi. Questo tipo di valutazione, che può risultare anche molto complessa dal punto di vista interpretativo, deve essere ripetuta sistematicamente nei primi 2-3 anni di follow-up (es. ogni 3-6 mesi); successivamente, ed in assenza di dubbi interpretativi, è sufficiente la sola valutazione fibroscopica. È raccomandabile una radiografia del torace ogni anno.

BIBLIOGRAFIA

1. Lefebvre JL: Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 7:747-755, 2006
2. Lin DT, Cohen SM, Coppit GL, Burkey BB: Squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Otolaryngol Clin North Am* 38:59-74, 2005
3. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88:890-899, 1996.
4. J. Lefebvre, J. Horiot, F. Rolland et al: Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers. EORTC protocol 24954-22950. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA6016.
5. Urba SG, Moon J, Giri PG, et al: Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 23:88-95, 2005
6. Chen SW, Yang SN, Liang JA, et al: Value of computed tomography-based tumor volume as a predictor of outcomes in hypopharyngeal cancer after treatment with definitive radiotherapy. *Laryngoscope* 116:2012-7, 2006
7. Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, et al: Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:1045-50, 2006
8. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, et al: French multicenter phase III randomized study testing concur-

- rent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:983-994, 2006
9. Dometge C, Hill C, Lefebvre JL, et al: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 83:1594-1598, 2000).

APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DELL'IPOFARINGE (6ª ED., 2002)

Tumore primitivo

- T1 Tumore limitato a una sottosedede dell'ipofaringe e di dimensioni non >2 cm
- T2 Tumore che coinvolge più di una sottosedede dell'ipofaringe oppure una sede adiacente, oppure di dimensioni >2 cm ma non >4 cm, in ogni caso senza fissazione dell'emilaringe
- T3 Tumore di dimensioni >4 cm, oppure con fissazione dell'emilaringe
- T4 Tumore esteso a strutture adiacenti (cartilagini tiroidea/cricoidea, arteria carotide, tessuti molli del collo, muscoli/fascia prevertebrali, tiroide, esofago)

Linfonodi regionali

- N0 assenza di metastasi linfonodali regionali;
- N1 metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;
- N2a metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;
- N2b metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
- N2c metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
- N3 metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

Raggruppamento in stadi

Stadio I	T1 N0
Stadio II	T2 N0
Stadio III	T3 N0, T1-3 N1
Stadio IVA	T4a N0-1, T1-4a N2
Stadio IVB	T4b ogniN, ogniT N3
Stadio IVC	ogni T, ogni N, M1

6. CARCINOMI DELLA LARINGE

6.1. Introduzione

Il carcinoma della laringe costituisce il 4.5% di tutti i tumori maligni ed è il più frequente tumore del tratto aero-digestivo superiore (28%). Ha una incidenza maggiore nei paesi Europei che negli Stati Uniti. In Italia la sua incidenza è stimata in 3 casi/100000/anno. È prevalente nel sesso maschile rispetto al femminile in ragione di un rapporto variabile da paese a paese che in Francia arriva anche a 20:1. In Italia, da quanto si può rilevare da un recente report ha un rapporto M/F di 10:1. L'età più colpita è collocata nella quinta e sesta decade di vita.

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

La suddivisione della laringe in regione sopraglottica, regione glottica, e regione sottoglottica non mantiene la sua importanza solo per motivi descrittivi, ma ha delle implicazioni cliniche che si ripercuotono sia sulla prognosi sia sulla strategia terapeutica. In particolare, le strutture sopraglottiche hanno una ricca rete linfatica e drenano nei livelli II, III e IV, mentre la rete linfatica è meno sviluppata nella regione sottoglottica e il drenaggio è prevalentemente verso i linfonodi dei livelli III e IV e verso i linfonodi paratracheali. Le corde vocali vere (glottide) sono prive di capillari linfatici, per cui la diffusione metastatica linfonodale dei tumori glottici si ha solo in caso

di estensione sopra o sottoglottica.

Almeno il 95% dei tumori maligni laringei sono carcinomi squamocellulari. Il carcinoma in situ è relativamente frequente nelle corde vocali, mentre è raro nella regione sopraglottica. Una varietà distinta è rappresentata dal carcinoma verrucoso (1-2% dei carcinomi delle corde vocali): si tratta di un carcinoma squamocellulare di basso grado, di aspetto papillomatoso, cheratinizzante in superficie e con margini ben demarcati.

Lo stadio di T e di N si sono dimostrati i fattori prognostici più rilevanti. Altri fattori prognostici sono il sesso, l'età, il performance status del paziente e la sottosede della malattia. La sopravvivenza dei pazienti con neoplasia cordale varia dal 75 al 95% in funzione della sede, delle dimensioni, dal grado di infiltrazione, dell'interessamento delle commessure o degli spazi paraglottici. Le lesioni che originano dalla porzione sottoglottica presentano una prognosi nettamente più sfavorevole, dato correlabile al frequente ritardo diagnostico in quanto le lesioni rimangono a lungo paucisintomatiche.

La comparsa di metastasi a distanza non è rara nei tumori avanzati extracordali, particolarmente nel primo biennio, anche in casi di risposta completa loco-regionale al trattamento di prima istanza. A volte può essere difficile distinguere le lesioni secondarie dai secondi tumori (vedi parte generale). Un attento follow up è quindi importante nel primo biennio così da consentire trattamenti di seconda linea.

I tumori della regione laringo-ipofaringea sono stati oggetto di studi clinici particolarmente importanti negli anni più recenti, nel tentativo di confermare la validità di un approccio terapeutico finalizzato alla conservazione dell'organo e della funzione. Ciò è naturalmente giustificato dal ruolo cruciale che questa regione anatomica svolge nel contesto della fisiologia e delle vita relazionale. Come risultato di questo intenso sforzo di ricerca clinica, l'atteggiamento terapeutico nei confronti dei tumori della laringe è oggi dominato dalle terapie conservative: negli stadi iniziali la scelta è fra la radioterapia e la chirurgia conservativa (laser, laringectomie parziali); nelle forme localmente avanzate si è andata diffondendo la politica di proporre un trattamento radio-chemioterapico, come alternativa alla laringectomia, che diventa la terapia di recupero in caso di mancato controllo locale o recidiva.

6.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

La fase diagnostica delle neoplasie laringee deve prevedere una attenta valutazione delle vie aerodigestive superiori e delle stazioni linfonodali del collo. Una laringoscopia indiretta, meglio con fibre ottiche, consente una buona visione del primo tratto. La TC del collo consente di valutare l'estensione della lesione nelle porzioni intra e paralingee. 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 ancora inferiore rispetto alla TC nella valutazione della malattia, soprattutto per gli artefatti dovuti ai movimenti respiratori ed ai tempi di acquisizione necessari per un buon esame. Nelle lesioni iniziali cordali pure con estensione limitata, l'ispezione con fibroscopia, la biopsia della lesione e la palpazione del collo possono essere considerate sufficienti. Nei casi dubbi si può procedere a valutazione ecografica del collo.

Le lesioni secondarie o primitive sincrone delle vie aerodigestive superiori non sono infrequenti, soprattutto nei casi esposti a fattori di rischio. È quindi consigliabile una valutazione di questi distretti con una endoscopia del digerente superiore, una broncoscopia e una radiografia del torace; la TC del torace è necessaria nel caso in cui gli esami standard rilevino lesioni sospette. Per altre indagini vedi parte generale.

La classificazione utilizzata per la stadiazione è il TNM (6ª edizione del 2002, vedi Appendice).

6.3. Indicazioni terapeutiche generali

Gli stadi iniziali (T1-2) possono essere trattati indifferentemente con la chirurgia o con la RT, ottenendo buoni risultati oncologici e conservando la funzione; nelle forme avanzate (T3-4) invece la chirurgia prevede nella maggior parte dei casi una rimozione completa della laringe, e la chemioradioterapia possono rappresentare una valida alternativa alla chirurgia demolitiva con analoga sopravvivenza e preservazione dell'organo. Frequente è infine l'indicazione alla RT

post-operatoria, con o senza chemioterapia, dopo laringectomia in presenza di fattori di rischio (vedi anche il paragrafo 1.7). Ulteriori dettagli sulle diverse opzioni terapeutiche e sui risultati ottenuti nelle singole presentazioni cliniche sono riportati nel paragrafo successivo.

6.4. Note di tecnica radioterapica

(Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it)

6.5 Trattamento

6.5.1 Tumori limitati della laringe sovraglottica (T1-2N0)

I tumori sopraglottici in stadio iniziale possono essere trattati con chirurgia conservativa o con radioterapia esclusiva. Le casistiche non sono uniformi e i risultati sembrano sovrapponibili con controllo locale variabile dal 90 al 100% per lo stadio T1 e risultati inferiori nei casi T2 (40 – 70%). Nei casi di insuccesso del trattamento radiante è possibile un recupero chirurgico, a volte anche conservativo. Qualora dopo chirurgia conservativa si rilevassero fattori di rischio, in particolare margini R1 o margini “close”, è preferibile una radicalizzazione chirurgica. Non è invece consigliata la radioterapia post-operatoria che potrebbe comportare una riduzione della funzionalità laringea con conseguente rischio di “ab ingestis”, edema irreversibile e quindi la necessità di una tracheotomia permanente.

Per la definizione del bersaglio vedi le linee guida AIRO.

6.5.2. Tumori avanzati della laringe sovraglottica (T3-4 N0 e T1-4 N1-3)

I tumori avanzati (localmente e/o regionalmente) della laringe sovraglottica possono essere trattati con chirurgia (laringectomia totale nei T3-T4) e radioterapia o chemioradioterapia post-operatoria. È possibile tuttavia ricorrere anche al trattamento chemioradiante e riservare la chirurgia al salvataggio dei fallimenti, in un’ottica di preservazione d’organo.

La chemioradioterapia o la radioterapia restano inoltre l’unica possibilità terapeutica in caso di inoperabilità per patologie associate, di non resecabilità o di rifiuto della laringectomia da parte del paziente. Gli studi fino ad ora eseguiti (RTOG 91.11) (5,6) dimostrano un’efficacia sovrapponibile in termini di laryngectomy free survival fra chemioterapia di induzione seguita da RT (44.6%) e chemioradioterapia concomitante (46.6%) in confronto alla radioterapia da sola (33.9%) (P=0.011); la larynx preservation è risultata dell’ 83.6% con la chemioradioterapia concomitante e del 70.5% con la chemioterapia di induzione seguita da RT (P=0.0029) vs il 65.7% che si ottiene con la sola radioterapia (P<0.001 in confronto al trattamento concomitante) (6). La sopravvivenza globale a 5 anni è invece simile per tutte e tre le modalità: 59.2%, 54.6% e 53.5% rispettivamente (6).

Livello di evidenza di tipo Ib
Forza di raccomandazione A

Questo dati non sono applicabili agli stadi T4 per invasione cartilaginea e nelle forme in cui la base lingua è infiltrata per più di 1 cm che venivano esclusi dallo studio citato; in questi casi è probabilmente preferibile la chirurgia radicale (3,4).

Nei casi in cui non si rilevi l’indicazione al trattamento chemioradioterapico concomitante, l’associazione di radioterapia e Cetuximab può costituire una valida alternativa terapeutica.

Per la definizione del bersaglio vedi le linee guida AIRO.

6.5.3. Tumori limitati della laringe glottica (Tis-T2 N0)

È ormai accettato che la radioterapia esclusiva ottenga gli stessi risultati terapeutici della chirurgia, complessivamente con un migliore esito funzionale (qualità della voce); la radioterapia do-

vrebbe quindi essere sempre proposta al paziente come alternativa terapeutica. Vengono riferiti in letteratura tassi di controllo locale a 5 anni del 70-95% (escludendo il salvataggio chirurgico, che consente di raggiungere un tasso di controllo locale definitivo del 95-100%). Il rischio che la malattia ricada ai linfonodi o a distanza è <5%.

Per la definizione del bersaglio vedi le linee guida AIRO.

6.5.4. Tumori della laringe glottica localmente avanzati (T3-T4 N0)

I tumori avanzati (localmente e/o regionalmente) della laringe glottica possono essere trattati con chirurgia (laringectomia totale nei T3-T4) e radioterapia o chemioradioterapia post-operatoria. È possibile tuttavia ricorrere anche al trattamento chemioradiante e limitare la chirurgia al salvataggio dei fallimenti, in un'ottica di preservazione d'organo.

La chemioradioterapia o la radioterapia restano inoltre l'unica possibilità terapeutica in caso di inoperabilità per patologie associate, di non reseccabilità o di rifiuto della laringectomia da parte del paziente. Per quanto riguarda i dati di LFS e Laryngeal preservation, sono validi gli stessi dati riportati per la laringe sovraglottica dal momento che le due sedi vengono considerate solitamente insieme.

Nei casi in cui non si rilevi l'indicazione al trattamento chemioradioterapico concomitante, l'associazione di radioterapia e Cetuximab può costituire una valida alternativa terapeutica.

Per la definizione del bersaglio vedi le linee guida AIRO.

6.5.5. Tumori della laringe glottica con estensione linfonodale (T1-4 N1-3)

Il paziente con adenopatie all'esordio (>N1) ha generalmente una lesione primaria avanzata e viene preferibilmente trattato con chirurgia seguita da radioterapia o chemioradioterapia post-operatoria in base ai fattori di rischio. In caso non sia possibile procedere con la chirurgia (non reseccabilità, inoperabilità per patologia associata oppure rifiuto del paziente) è indicato un trattamento chemioradioterapico concomitante. In casi selezionati (T3N1-2) è possibile perseguire una strategia di preservazione d'organo con chemioradioterapia (sequenziale o concomitante) ed eventuale chirurgia sul residuo linfonodale (riservando la laringectomia ai fallimenti locali).

Nei pazienti con presentazione N3, peraltro rari, il discorso può essere differente dato il rischio elevato di metastasi a distanza e la più elevata probabilità di diffusione extracapsulare. Poiché la chemioterapia di induzione riduce il rischio di sviluppare malattia a distanza, questi pazienti possono essere candidati ad un trattamento iniziale chemioterapico con l'utilizzo delle combinazioni più attive.

6.5.6. 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%.

Definizione del bersaglio. Negli stadi iniziali (T1-2 N0) il volume iniziale comprende il GTV con adeguato margine e i livelli linfonodali III e IV, il volume finale solo il GTV con margine adeguato. Negli stadi più avanzati (T3-4) il volume iniziale comprende anche le stazioni linfonodali paratracheali/mediastiniche superiori, oltre ovviamente ai livelli III e IV e agli ulteriori linfonodali del collo eventualmente coinvolti, mentre il volume finale include con adeguato margine il GTV primario e gli eventuali GTV linfonodali.

6.6. Follow-up

Il follow-up dei pazienti trattati per un tumore della laringe è particolarmente critico, soprattutto nei primi due anni successivi alla cura, per il rischio significativo di fallimenti loco-regionali e per la concreta possibilità di trattamenti di salvataggio con intento curativo. Questa problematica ha

acquisito di recente una ulteriore rilevanza e complessità con l'introduzione in clinica dei trattamenti integrati (radiochemioterapia) di prima istanza. L'obiettivo del follow-up in questi pazienti È quello consueto di diagnosticare con il massimo anticipo possibile la persistenza o la recidiva locale della malattia, per consentire un trattamento di salvataggio. In alcuni casi di fallimento (es. tumori limitati trattati con sola RT) è possibile un recupero con chirurgia conservativa (laser, laringectomia parziale), mentre in altri (es. tumori avanzati trattati con RT-CT) la chirurgia demolitiva È inevitabile. La difficoltà principale, specie nei casi di tumore avanzato trattato con terapia integrata, È la distinzione fra gli esiti terapeutici e la persistenza/recidiva di malattia.

L'approccio consigliato, nella maggior parte dei casi e in assenza di quadri evolutivi inusuali, è la valutazione non troppo precoce del risultato terapeutico (almeno 2-3 mesi dopo la fine della RT) tramite fibroscopia (con eventuali biopsie) e imaging radiologico (RM, TC, ecografia), con eventuale impiego della PET nei casi dubbi. Questo tipo di valutazione, che può risultare anche molto complessa dal punto di vista interpretativo, deve essere ripetuta sistematicamente fino a stabilizzazione del quadro clinico radiologico e in assenza di sospetti di ripresa o persistenza di malattia locale; successivamente è sufficiente la sola valutazione fibroscopica. Consigliabile infine una radiografia del torace ogni anno.

BIBLIOGRAFIA

1. 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* 24:3693-3704, 2006
2. Lefebvre JL: Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 7:747-755, 2006
3. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 324:1685-1690, 1991
4. Bradford CR, Wolf GT, Carey TE et al: Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol head and Neck Surg*, 121: 534-538; 1999
5. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349: 2091-2098, 2003
6. A. Forastiere, M. Maor, R. S. Weber et al: Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx--Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5517, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings*
7. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, et al: Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1002-1012, 2006
8. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al: Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 100:1786-1792, 2004
9. Cellai E, Frata P, Magrini SM, 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 T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1378-1386, 2005
10. Frata P, Cellai E, Magrini SM, 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* 63:1387-1394, 2005
11. Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, et al: Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115:581-586, 2006
12. Clark CH, Bidmead AM, Mubata CD, et al. Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx. *Radiother Oncol* 70:189-198, 2004
13. Hinerman RW, Morris CG, Amdur RJ, et al: Surgery and postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx. *Am J Clin Oncol* 29:613-621, 2006

APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DELLA LARINGE (6ª ED., 2002)**Regione sovraglottica**

- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumore limitato a una sola sottosedede della sovraglottide, con mobilità normale delle corde vocali
- T2 Il tumore invade più di una delle sottosededi adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (per esempio base lingua, vallecchia, parete mediale 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 postcricoidea, tessuti pre-epiglottici, spazio paraglottico e/o con minima erosione della cartilagine tiroidea (per esempio, versante interno)
- T4 Estensione extralaringea
- T4a Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti oltre la laringe, per esempio, nella trachea, nei tessuti molli del collo inclusa la muscolatura profonda/estrinseca della lingua (genioglosso, ioglosso, glossopalatino e stiloglosso), nei muscoli infraioidei, nella tiroide, nell'esofago
- T4b Tumore che invade lo spazio prevertebrale, le strutture del mediastino o ingloba l'arteria carotide.

Glottide

- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumore limitato alla/e corda/e vocale/i (può coinvolgere la commissura anteriore o quella posteriore) con normale mobilità
- T1a Lesione di una sola corda vocale
- T1b Lesione di entrambe le corde vocali
- T2 Il tumore si estende alla sovraglottide e/ o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità cordale
- T3 Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali e/o che invade lo spazio paraglottico e/o con minima erosione della cartilagine tiroidea (per esempio, versante interno)
- T4 Estensione extralaringea
- T4a Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o che si estende in altri tessuti oltre alla laringe, ad esempio trachea, tessuti molli del collo, muscolatura profonda o estrinseca della lingua (genioglosso, ioglosso, glossopalatino e stiloglosso), tiroide, esofago
- T4b Tumore che invade la fascia prevertebrale, le strutture del mediastino o ingloba l'arteria carotide.

Regione sottoglottica

- 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
- T4 Estensione extralaringea
- T4a Il tumore invade la cartilagine cricoidea o tiroidea e/o si estende in altri tessuti oltre la laringe, per esempio trachea, tessuti molli del collo inclusa la muscolatura profonda/estrinseca della lingua (genioglosso, ioglosso, glossopalatino, stiloglosso), muscoli infraioidei, tiroide, esofago
- T4b Tumore che invade lo spazio prevertebrale, le strutture del mediastino o ingloba l'arteria carotide

segue APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DELLA LARINGE (6ª ED., 2002)

Linfonodi regionali

- N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
 N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore a 3 cm
 N2 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm; in più linfonodi omolaterali, bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm
 N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm
 N2b Metastasi in linfonodi omolaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima > 6 cm
 N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno di dimensione massima > 6 cm
 N3 Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm

Raggruppamento in stadi

- | | |
|------|--------------------|
| I | T1 N0 |
| II | T2 N0 |
| III | T1-2 N1, T3 N0-1 |
| IV a | T1-3 N2, T4a N0-2 |
| IV b | T1-4a N3, T4b N0-3 |
| IV c | ogni T, ogni N, M1 |

7. CARCINOMI DELLE CAVITA' NASALI E DEI SENI PARANASALI

7.1. Introduzione

Con la dizione "carcinomi delle cavità nasali e dei seni paranasali" si indicano un gruppo di neoplasie eterogenee per sede anatomica e istologia. Sono compresi infatti tutti i tumori epiteliali a partenza dalle fosse nasali, dal seno mascellare, dal seno etmoidale e dai seni sfenoidale e frontale. Il seno mascellare è il più colpito, seguito dalla cavità nasale e dal seno etmoidale. I seni frontale e sfenoidale sono raramente sede primitiva.

Talvolta è difficile stabilire l'esatta sede di insorgenza di una neoplasia in quanto la diagnosi viene fatta quando il tumore è di notevoli dimensioni.

È stato ampiamente dimostrata la correlazione tra la lavorazione del cromo, nichel e acido isopropilico e l'insorgenza di carcinomi naso-paranasali, ma è soprattutto l'adenocarcinoma di tipo intestinale dell'etmoide (ITAC) che ha rivelato un quasi assoluto rapporto con la lavorazione del legno e del cuoio. Per questo tipo di neoplasie di origine "professionale" i maschi sono più frequentemente colpiti delle femmine (2/1) mentre, per le altre neoplasie, il rapporto maschi femmine è 1/1.

Dal punto di vista della classificazione istologica questo gruppo di neoplasie si differenzia dai più comuni tumori del distretto testa-collo (faringe, laringe, cavo orale) per la significativa frequenza di tipi istologici diversi dal carcinoma spinocellulare: ciò è facilmente spiegabile per la non rara origine di queste lesioni dalle ghiandole salivari minori piuttosto che dall'epitelio squamoso. In ordine decrescente di frequenza, i principali tipi istologici sono il carcinoma spinocellulare, l'adenocarcinoma, il carcinoma adenoido-cistico, il carcinoma NAS, il carcinoma indifferenziato e il carcinoma mucoepidermoidale. Dal punto di vista terapeutico queste neoplasie verranno trattate in accordo agli atteggiamenti di cura suggeriti per i tumori delle ghiandole salivari minori e, sostanzialmente, con chirurgia seguita da radioterapia in casi selezionati per sede e/o istotipo. La storia naturale di queste malattie mostra generalmente una crescita locale, con un progressivo coinvolgimento delle strutture anatomiche circostanti (es. orbita, cavo orale, rinofaringe, base cranica), e un interessamento abbastanza raro e tardivo dei linfonodi regionali (sottomandibolari, latero-cervicali). Ancora meno frequente è la metastatizzazione a distanza. Nei tipi istologici meno differenziati (carcinoma scarsamente differenziato, carcinoma indifferenziato) il rischio di estensione regionale e distante è invece più alto.

7.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale di malattia è indispensabile disporre dell'esito di una recente visita ORL con fibroendoscopia, nonché di una RM e/o di una TC recenti che studino adeguatamente il massiccio facciale, la base cranica e il collo. Lo studio dei linfonodi del collo può essere utilmente integrato con l'ecografia. La visita clinica e la radiografia del torace sono generalmente sufficienti per escludere localizzazioni a distanza nelle forme ad istotipo favorevole. Per le forme più aggressive si consiglia una stadiazione con TC torace-addome e scintigrafia ossea oppure con PET total body.

La classificazione in stadi utilizzata è il TNM ed. 2002 (vedi Appendice 1).

7.3. Indicazioni terapeutiche generali

La chirurgia è tradizionalmente il trattamento elettivo per le neoplasie delle cavità nasali e dei seni paranasali. La radioterapia può però giocare un ruolo importante nella gestione di questo gruppo di tumori, in particolare nelle istologie radioresponsive come le forme indifferenziate e soprattutto negli stadi iniziali.

Nei casi operati rappresenta il trattamento standard postoperatorio soprattutto in presenza di fattori di rischio per la ricaduta locale.

Nei pazienti inoperabili per co-morbidità e nei casi non resecabili è un trattamento valido ed è potenzialmente curativo. Da valutare infine, in casi selezionati, il potenziale apporto della chemioterapia, specie se somministrata in concomitanza alla radioterapia.

Per quanto concerne i fattori di rischio per la radioterapia post-operatoria, si applicano gli stessi principi validi anche per le altre sedi del distretto testa-collo: il trattamento adiuvante è quindi indicato in presenza di margini chirurgici positivi o "close" e di tumore localmente avanzato (T3 e T4). Nel caso delle neoplasie etmoidali la radioterapia è sempre indicata dopo la chirurgia in virtù di un rischio di recidiva locale particolarmente alto.

Nella stragrande maggioranza la presentazione di questi pazienti è N0; le probabilità, anche nei casi avanzati, di metastatizzazione è bassa per cui solitamente il collo non viene trattato. Nei casi N1, rari, s'impone il trattamento del collo che può essere chirurgico in corso della fase primaria o radioterapico in fase postoperatoria.

Nella gestione clinica del paziente con tumore dei seni paranasali appare pertanto di importanza cruciale una valutazione iniziale multidisciplinare.

– Ruolo della chemioterapia

In considerazione della rarità di queste neoplasie le indicazioni alla chemioterapia seguono per lo più le modalità in uso per i tumori spinocellulari del resto del distretto. Vi sarà quindi la necessità di ricorrere al trattamento chemioradioterapico concomitante in presenza di forme avanzate non operate ed in presenza di fattori di rischio determinati sul pezzo operatorio. Principalmente la marginalità dell'intervento, dato che la presenza di linfonodi metastatici al collo è molto meno frequente.

Potrebbe avere un ruolo anche la chemioterapia neoadiuvante/di induzione al trattamento locoregionale definitivo (sia chirurgico che chemioradiante concomitante). In assenza di evidenze formali della letteratura è tuttavia difficile prospettare l'entità dei benefici ad essa associati, anche se le risposte cliniche consentono di rendere l'intervento chirurgico più "fattibile".

Per particolari istotipi come i tumori sino nasali indifferenziati (SNUC) con differenziazione neuroendocrina, la chemioterapia neoadiuvante/di induzione dovrebbe comprendere oltre il platino anche farmaci come il VP16 o l'adriamicina, eventualmente alternandole.

Per i tumori tipo intestinal type (ITAC) potrebbe essere utile far precedere la chirurgia da una chemioterapia secondo schema PFL solo in assenza di mutazione di TP53. In questo caso infatti la probabilità di ottenere una remissione patologica completa è molto elevata (40%). Tale responsività non si ottiene al contrario nei pazienti con tumore avente una mutazione a carico del gene TP53, pertanto, in questi casi, la chemioterapia non può essere suggerita.

7.4. Note di tecnica radioterapica

(Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it)

7.5. Risultati attesi

Per quanto riguarda il carcinoma del seno mascellare, sulla base dei dati di letteratura è ragionevole stimare una probabilità di sopravvivenza specifica a 5 anni del 30-70% in relazione allo stadio, dopo terapia singola (stadi iniziali) o combinata (stadi avanzati); la probabilità di guarigione scende al 10-20% nei casi avanzati e non resecabili trattati solo con radioterapia (+/- chemioterapia).

La probabilità di guarigione a 5 anni dei carcinomi etmoidali è stimabile complessivamente intorno al 50% dopo chirurgia e radioterapia post-operatoria

7.6. Follow-up

Al termine dei trattamenti chemioradianti è necessario controllare il paziente a tempi ravvicinati a causa della possibile presenza di tossicità acuta. La valutazione della risposta della malattia al trattamento va effettuata non prima dei 2 mesi dal termine dello stesso, e comunque non oltre i 3 mesi. Per la valutazione della risposta è necessario ripetere l'imaging effettuato prima del trattamento ed eseguire una visita ORL con fibre ottiche. La PET può fornire utili informazioni in caso di lesioni residue sospette. In caso di assenza di sospetta persistenza e/o recidiva di malattia (remissione clinica completa) il follow-up prosegue con visita ORL e RM ogni 6 mesi per 4 anni.

Il follow-up viene personalizzato con prescrizione di esami strumentali in caso di sospetto di recidiva loco-regionale o distante della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Dulguerov P, Allal AS: Nasal and paranasal sinus carcinoma: how can we continue to make progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14:67-72, 2006.
2. Daly ME, Chen AM, Bucci MK, et al: Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:151-7, 2007.
3. Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al.: Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting-the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:691-702, 2007.
4. Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, et al: Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: A single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Nov 23; [Epub ahead of print]
5. Uchida D, Shirato H, Onimaru R, et al: Long-term results of ethmoid squamous cell or undifferentiated carcinoma treated with radiotherapy with or without surgery. *Cancer J* 11:152-6, 2005.
6. Mock U, George D, Bogner J, et al: Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:147-154. 2004.
7. Magrini SM, Nicolai P, Somensari A, et al: Which role for radiation therapy in ethmoid cancer? A retrospective analysis of 84 cases from a single institution. *Tumori* 90:573-8, 2004.
8. Licitra L, Locati LD, Bossi P et al Head and neck tumors other than squamous cell carcinoma *Curr Opin Oncol* 2004; 16:236-241
9. Licitra L; suardi S, Bossi P Prediction of TP53 status of primary cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in ethmoid sinus intestinal-type adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:4901-4906

APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DELLE CAVITA' NASALI E DEI SENI PARANASALI (6ª EDIZIONE, 2002)

Seno mascellare

- T1 tumore limitato alla mucosa del seno mascellare, senza erosione o distruzione dell'osso;
- T2 tumore che provoca erosione o distruzione ossea, compresa l'estensione al palato duro e/o al meato nasale medio, ma escludendo l'estensione alla parete posteriore del seno mascellare e quella alle lamine pterigoidee;
- T3 tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: osso della parete posteriore del seno mascellare, sottocute, pavimento o parete mediale dell'orbita, fossa pterigoidea, seni etmoidali;
- T4a tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: contenuto anteriore dell'orbita, cute della guancia, lamine pterigoidee, fossa infratemporale, lamina cribrosa, seno sfenoidale o frontale;
- T4b tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: apice dell'orbita, dura madre, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici tranne la branca mascellare del trigemino, rinofaringe, clivus.

Cavità nasali e seno etmoidale

Sottosedi: setto, pavimento, parete laterale e vestibolo della cavità nasale; lato destro e sinistro del seno etmoidale.

- T1 tumore limitato a una sola sottosede con o senza erosione ossea;
- T2 tumore che interessa 2 sottosedi di un'unica regione (cavità nasale/seno etmoidale) o esteso ad una regione adiacente nell'ambito del complesso naso-etmoidale, con o senza invasione ossea;
- T3 tumore che invade la parete mediale o il pavimento dell'orbita, il seno mascellare, il palato o la lamina cribrosa;
- T4a tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: contenuto anteriore dell'orbita, cute del naso o della guancia, lamine pterigoidee, seno sfenoidale, seno frontale, o con minima estensione alla fossa cranica anteriore;
- T4b tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: apice dell'orbita, dura madre, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici tranne la branca mascellare del trigemino, rinofaringe, clivus.

Linfonodi regionali

- N0 assenza di metastasi linfonodali regionali;
- N1 metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;
- N2a metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;
- N2b metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
- N2c metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
- N3 metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

Raggruppamento in stadi

stadio I:	T1 N0
stadio II:	T2 N0
stadio III:	T3 N0, T1-3 N1
stadio IVA:	T4a N0-1, T1-4a N2
stadio IVB:	T4b ogniN, ogniT N3
stadio IVC:	M1

8. CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

8.1. Introduzione

I tumori delle ghiandole salivari in senso lato (comprendendo quindi tumori benigni e maligni) rappresentano circa il 5% di tutte le neoplasie del distretto cervico cefalico. La parotide è la sede colpita più frequentemente (80%), ma in più del 60% dei casi si tratta di tumori benigni. Considerando solo i tumori maligni, il 40-60% dei casi è localizzato alla parotide, il 10% dei casi alla ghiandola sottomandibolare, ed il restante 30-50% dei casi alle ghiandole salivari minori, localizzate principalmente al cavo orale ma presenti in tutte le sottosei del distretto testa-collo; in alcune pubblicazioni, compreso il TNM, la ghiandola sottomandibolare viene compresa fra le ghiandole salivari maggiori.

L'incidenza globale dei tumori maligni rappresenta lo 0,7-1% di tutte le neoplasie maligne ed il 3% del distretto cervicofacciale. Si possono presentare a qualsiasi età della vita, con una predilezione per il quinto e sesto decennio. Il rapporto maschi:femmine è di 1,3:1, con differenze all'interno dei diversi tipi istologici (1,5:1 per l'adenocarcinoma e i tumori misti maligni, 1:2 per il carcinoma adenoideo-cistico). L'incidenza in Europa-Nord America, rispetto ad Africa ed Asia è di 40:6:1.

I tumori delle ghiandole salivari sono caratterizzati da un'estrema eterogeneità istologica; la classificazione più usata è quella della "World Health Organization" (WHO 2005) che sostituisce quella del 1991 innovando profondamente il concetto di grading che non viene più associato completamente al criterio di malignità che fa ora riferimento in prevalenza all'istotipo (vedi Appendice).

L'istotipo rappresenta un importante elemento di valutazione ai fini della definizione prognostica e della programmazione terapeutica. Vengono considerati ad alta aggressività i seguenti istotipi: adenocistico, mucoepidermoide alto grado, adenoma NAS alto grado, ca salivare duttale, ca oncocitico, ca ex adenoma pleomorfo invasivo, ca sarcoma, ca spinocellulare, ca a piccole cellule, ca a grandi cellule, ca linfopiteliale.

I fattori prognostici più rilevanti sono: lo stadio, l'istotipo, il grading, la sede di insorgenza e la presenza di paralisi del nervo facciale per le neoplasie parotidiche.

In caso di neoplasia maligna l'età media di insorgenza è tra i 55 - 65 anni, mentre per i tumori benigni l'età media si aggira sui 45 anni; a differenza delle altre neoplasie del distretto cervicocefalico, in genere non sussiste una storia di etilismo o di tabagismo. I tumori maligni delle ghiandole salivari generalmente si presentano come una massa nodulare a progressivo accrescimento e inizialmente asintomatica; la comparsa di sintomi avviene in un secondo tempo quando la massa tumorale esprime la sua aggressività infiltrando le strutture adiacenti (n. facciale, osso, cute). L'incidenza di metastasi linfonodali latero-cervicali al momento della diagnosi è circa del 25% globalmente; in particolari istotipi, come il ca duttale salivare, questa incidenza è nettamente maggiore. Le metastasi a distanza sono diagnosticate molto raramente all'esordio della malattia, generalmente compaiono nel corso degli anni con percentuali che variano dal 2% al 30% a seconda dello stadio iniziale e dell'istologia. L'organo maggiormente interessato è il polmone.

La successiva trattazione si riferirà ai tumori maligni delle ghiandole salivari.

8.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

L'ecografia rappresenta oggi l'esame di scelta per il primo inquadramento diagnostico per le lesioni parotidiche. È un esame non invasivo, di basso costo, che permette una contemporanea valutazione delle stazioni linfonodali del collo e che consente di effettuare un'agobiopsia del nodulo parotideo. Purtroppo è un esame operatore dipendente e non consente di visualizzare le parti profonde della ghiandola parotide. L'esame citologico con ago sottile sotto guida ecografica ha una modesta sensibilità nel rilevare un tumore maligno. TC e RM forniscono importanti informazioni riguardo le dimensioni del nodulo, la presenza o meno di infiltrazione nei tessuti adiacenti, l'invasione vascolare o perineurale e lo status linfonodale. La TC permette di identificare più agevolmente l'infiltrazione dell'osso temporale o della mandibola; la RM consente di visualizzare l'infiltrazione dei tessuti molli oppure perineurale e l'estensione intracranica.

Indicazioni terapeutiche generali

La chirurgia rappresenta l'opzione terapeutica primaria; Nei tumori in stadio iniziale (T1-T2) e a basso grado è indicata una parotidectomia superficiale o totale con preservazione del nervo facciale; nei tumori ad alto grado o profondi è indicata una parotidectomia totale con preservazione del nervo facciale. Il nervo facciale va preservato solo nel caso in cui non è presente infiltrazione dello stesso. In caso di infiltrazione ossea può essere necessaria una resezione laterale o subtotale dell'osso temporale o una mandibolectomia parziale.

Approssimativamente il 20% dei pazienti deve essere sottoposto ad uno svuotamento del collo omolaterale in quanto all'esordio presentano metastasi linfonodali. Metastasi linfonodali laterocervicali occulte possono essere presenti fino a circa il 50% dei pazienti con collo clinicamente negativo. Dimensioni di T e Grado istologico sono i fattori di rischio potenzialmente correlati alla presenza di metastasi linfonodali occulte: uno svuotamento linfonodale selettivo sopraomoiideo o un trattamento radioterapico sull'emicollo omolaterale dovrebbe essere eseguito in caso di tumori ad alto grado o di tumori con diametro superiore o uguale a 4 cm. e di basso grado.

Il ruolo della radioterapia è quindi essenzialmente complementare alla chirurgia. Le principali indicazioni alla radioterapia post-operatoria sono le seguenti:

- 1) tumori del lobo profondo della parotide;
- 2) lesioni avanzate (T3-T4);
- 3) residuo microscopico (R1) o macroscopico (R2) dopo chirurgia;
- 4) alto grading (G3-G4) ;
- 5) infiltrazione ossea o del tessuto connettivo;
- 6) diffusione perineurale;
- 7) metastasi linfonodali;
- 8) rottura capsulare.
- 9) exeresi di recidiva locale dopo pregressa chirurgia

Pertanto, le lesioni iniziali (T1 – T2) e ad istotipo favorevole sono trattate in modo adeguato con la sola chirurgia, con l'eccezione del carcinoma adenoideo-cistico e del ca duttale; data l'estrema propensione di questo tumori alla diffusione loco regionale e perineurale vari autori raccomandano l'impiego della RT post-operatoria in modo routinario (senza far riferimento allo stadio e allo stato dei margini chirurgici).

Per i tipi ad istologia meno favorevole la decisione terapeutica sarà presa tenendo conto dei fattori di rischio.

Caso del tutto peculiare è quello dell' adenoma pleomorfo che, pur essendo benigno, può riconoscere l'indicazione alla radioterapia post-operatoria nei casi di recidiva dopo chirurgia adeguata.

Per le ghiandole salivari minori il trattamento chirurgico e radiante verrà personalizzato in base alla sede ed all'istotipo.

8.4. Note di tecnica radioterapica

(Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it)

8.4.1. Radioterapia esclusiva

La RT esclusiva può essere proposta a pazienti giudicati oltre i limiti della chirurgia (con intento anche curativo, anche se la probabilità di controllo locale è relativamente bassa con la sola RT) o a pazienti con metastasi a distanza dall'esordio (in questi casi l'intento è ovviamente palliativo). Il trattamento viene comunemente eseguito utilizzando fotoni X, ma in passato è stato ampiamente indagato il possibile ruolo dei neutroni in questo gruppo di tumori caratterizzati da una radioresistenza relativamente marcata. Attualmente si ritiene che i neutroni consentano effettivamente un miglior controllo locale rispetto ai fotoni, ma che l'alta incidenza di danni tardivi importanti, nonché i costi e le difficoltà logistiche associate a questo tipo di trattamento (possibile solo in pochissimi Centri specializzati a livello mondiale), controbilancino almeno in parte i vantaggi terapeutici.

Il volume bersaglio, rappresentato dalla ghiandola parotide ed eventualmente dall'emicollo omo-

laterale, dovrebbe essere irradiato, previa acquisizione di scansioni TC dello spessore di 3-5-mm, con tecnica conformazionale, evitando l'irradiazione della parotide controlaterale, usando fotoni da 4-6MV o fotoni più elettronici. La dose totale può variare da 30 Gy nei trattamenti con intento palliativo a 66-70 Gy nei pazienti che per performance status ed estensione di T meritano un trattamento con dosi di radicalità.

8.4.2 Organi a rischio e tossicità attese

La fibrosi dei muscoli massetere e pterigoideo può indurre la comparsa di trisma; l'articolazione temporo mandibolare riceve quasi sempre una dose elevata, ma raramente va incontro ad anchilosi sintomatica. Le strutture acustiche omolaterali sono quasi sempre comprese nel campo d'irradiazione e, per tale motivo, non sono infrequenti danni acuti e tardivi quali otite esterna e media e ipoacusia anche significativa. Non sono mai stati documentati danni radioindotti al nervo facciale anche se non si può escludere che il nervo possa andare incontro ad un danno tardivo radioindotto soprattutto nel paziente già operato. Raramente sono state osservate le seguenti sequele tardive: danno al tronco encefalico, necrosi del lobo temporale, osteoradionecrosi del canale acustico esterno o della mandibola. Per dosi oscillanti tra i 60-70 Gy vengono riportati casi di sindrome di Menière.

8.5 Risultati attesi

Pur in considerazione della notevole eterogeneità all'interno di questo gruppo di malattie, è possibile riassumere i risultati del trattamento osservando che l'associazione chirurgia-radioterapia consente in generale una probabilità di controllo loco-regionale molto soddisfacente (intorno all'80-90% a 5-10 anni nelle malattie in fase iniziale), mentre la sopravvivenza è di molto inferiore (50% a 10 anni) anche per l'elevato rischio di metastasi distanti. Come già osservato la prognosi è molto variabile, dipendendo in particolare dal grado istologico e dallo stadio di malattia.

8.6 Malattia recidivata e/o metastatica

In generale sia in presenza di recidiva locoregionale che in presenza di metastasi a distanza va riconsiderata sia la chirurgia che la radioterapia, anche in pazienti precedentemente irradiati. In presenza di metastasi polmonari isolate, può essere considerato l'intervento di metastasectomia, in particolare per l'ACC. Si suggerisce il ricorso alla chirurgia in particolare nei seguenti casi: ≤ 6 lesioni, anche bilaterali; non infiltrazione pleurica; intervallo libero > 36 mesi.

Per la malattia non suscettibile di trattamento chirurgico o radiante può essere considerata la chemioterapia, tuttavia si suggerisce di iniziare il trattamento in presenza di franca progressione e/o in presenza di sintomi. Si suggerisce trattamento con schemi tipo CAP (cisplatino, adriamicina, ciclofosfamide) o polichemioterapia contenente Taxolo che, tuttavia, non si è dimostrato particolarmente attivo nell'ACC.

Esistono istotipi come il carcinoma salivare duttale, l'adenocarcinoma NAS ed il mucoepidermoide che possono esprimere recettori per gli androgeni (AR). In questi casi si può ricorrere al trattamento deprivativo ormonale, simile a quello attuato per la prostata, previa determinazione dello status recettoriale sul pezzo tumorale.

8.7. Follow-up

Dato che più del 20% delle ricadute compaiono dopo 5 anni e più raramente dopo 10-20 anni, i pazienti con carcinoma delle ghiandole salivari devono essere seguiti per molti anni. Nei primi 3 anni controllo clinico ogni 2-3 mesi, quindi ogni 6-12 mesi, associato, a valutazione radiologica con TC o RM comprendente la base cranica, in particolare nei pazienti che possono essere ancora suscettibili di recupero chirurgico. È indicato richiedere una TC torace di controllo una volta all'anno. Viene suggerita l'esecuzione di una TC toracica piuttosto che una radiografia standard in vista di un possibile recupero chirurgico in presenza di metastasi isolate.

BIBLIOGRAFIA

1. Seifert G, Sobin LH: The WHO classification of Salivary Gland tumors. A commentary on the second edition. Cancer 70:379, 1992.

2. Hocwald E, et al: Prognostic factors in major salivary gland cancer. *Laryngoscope* 111:1434, 2001.
3. Armstrong JG, et al: The indication for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 69:615, 1992.
4. Zbaren P, et al: Carcinoma of the parotid gland. *Am J Surg* 186:57, 2003.
5. Terhaard CHJ, et al: The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:103, 2005.
6. Terhaard CHJ, et al: Salivary gland carcinoma: independent prognostic factor for locoregional control, distant metastases and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 26:681, 2004.
7. Garden AS, et al: Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:79, 1997.
8. Garney TA, et al: Adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands treated with surgery and radiation. *Laryngoscope* 115:1278, 2005.
9. Silverman DA, et al: Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 114:1194, 2004.
10. Laramore GE, et al: Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:235, 1993.
11. Laurie SA, Licitra L: Systemic Therapy in the Palliative Management of Advanced Salivary Gland Cancers. *J Clin Oncol* 10: 2673-2678; 2006
12. Locati LD, Guzzo M, Bossi P et al: Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol* 41(9):890-4, 2005.

APPENDICE 1. WHO 2005

Acinic cell carcinoma
 Mucoepidermoid carcinoma
 Adenoid cystic carcinoma
 Polymorphous low-grade adenocarcinoma
 Epithelial-myoepithelial carcinoma
 Clear cell carcinoma, not otherwise specified
 Basal cell adenocarcinoma
 Sebaceous carcinoma
 Sebaceous lymphadenocarcinoma
 Cystadenocarcinoma
 Low grade cribriform cystadenocarcinoma
 Mucinous adenocarcinoma
 Oncocytic carcinoma
 Salivary duct carcinoma
 Adenocarcinoma NOS
 Myoepithelial carcinoma
 Carcinoma in pleomorphic adenoma
 Carcinosarcoma
 Metastasizing pleomorphic adenoma
 Squamous cell carcinoma
 Small cell carcinoma
 Large cell carcinoma
 Lymphoepithelial carcinoma

APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI (6ª EDIZIONE, 2002)

Tumore primitivo

- T1 tumore di dimensione maggiore fino a 2 cm, senza estensione extraparenchimale
- T2 tumore di dimensione maggiore superiore a 2 cm ma non oltre 4 cm, senza estensione extraparenchimale
- T3 tumore con estensione extraparenchimale senza coinvolgimento del nervo facciale, e/o di dimensione maggiore superiore a 4 cm ma non oltre 6 cm
- T4 tumore che coinvolge la base cranica o il nervo facciale, e/o di dimensione maggiore superiore a 6 cm

Linfonodi regionali

- N1 metastasi linfonodali monolaterali, di dimensioni non >6 cm e al di sopra delle logge sovraclaveari
- N2 metastasi linfonodali bilaterali, di dimensioni non >6 cm e al di sopra delle logge sovraclaveari
- N3a metastasi linfonodali di dimensioni >6 cm
- N3b metastasi linfonodali estese alle logge sovraclaveari

Raggruppamento in stadi

Stadio I	T1-T2 N0
Stadio II	T3 N0
Stadio III	T1-T2 N1
Stadio IV	T3 N1, T4 ogni N, ogni T N2-N3

9. METASTASI LINFONODALI DEL COLLO A SEDE PRIMITIVA IGNOTA

9.1. Introduzione

Le metastasi linfonodali al distretto cervico-cefalico si presentano in circa il 10% dei pazienti come metastasi da neoplasia a sede primitiva non nota. Se consideriamo che dal 2 al 5% di tutti i casi di cancro sono a sede primitiva ignota (anche se questo dato è molto controverso poiché in letteratura vengono riportati dati di incidenza molto variabili con un range dal 2 al 15%) si comprende che questa situazione clinica interessi un discreto numero di pazienti essendo i linfonodi cervicali la sede più frequente di metastasi di carcinomi a sede primitiva ignota. Il rapporto maschi-femmine è di 4-9 a 1. L'istologia di queste metastasi è generalmente riferibile a carcinomi squamocellulari nei vari gradi di differenziazione, ma si possono riscontrare anche metastasi di adenocarcinomi, melanomi o tumori anaplastici. La sede delle metastasi nel collo è indicativa della possibile origine della neoplasia: se sono interessati i linfonodi cervicali prossimali (livelli I-III, V) si ritiene molto probabile la presenza di una neoplasia cervico-cefalica; se, al contrario, vi è un interessamento del livello IV è probabile che la neoplasia primitiva abbia sede distalmente alla clavicola (polmone, pancreas, vie biliari, apparato gastro-enterico, rene etc..). Fanno eccezione le neoplasie tiroidee che possono dare metastasi a tutti i livelli linfonodali cervico-cefalici. I fattori prognostici più rilevanti per la sopravvivenza sono lo stadio di N, il numero di linfonodi interessati, il grading istologico, l'estensione extracapsulare, il performance status.

9.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

I pazienti che si presentano con metastasi linfonodali al collo sono generalmente di mezza età e con alle spalle abitudini per fumo ed alcool. In presenza di adenopatia laterocervicale il primo accertamento diagnostico è la visita ORL di tutti i distretti cervico-cefalici con fibroscopia, l'attento esame della cute e degli annessi cutanei di tutta la regione cervico-cefalica e un' accurata raccolta dell'anamnesi patologica remota con particolare cura per asportazione di lesioni cuta-

nee della regione cervicocefalica. In caso di negatività delle suddette indagini, si deve eseguire una agobiopsia con ago sottile (FNAB), e, in caso di inadeguatezza di questa procedura, si consiglia la ripetizione di un'altra FNAB prima di procedere con manovre più invasive. A questo proposito va precisato che la biopsia linfonodale a cielo aperto è da evitare per le note problematiche relative all'alterazione del drenaggio linfatico cervicale e per le implicazioni terapeutiche e prognostiche conseguenti all'eventuale "inseminamento" di cellule tumorali nel campo operatorio. Quindi deve essere effettuata la escissione completa dell'adenopatia.

In seguito all'accertamento istologico effettuato sulla adenopatia clinica, è indispensabile ripetere un esame clinico particolarmente meticoloso biopsiando tutte le aree sospette; nel caso di obiettività endoscopica negativa è raccomandata l'esecuzione di un PET a cui potranno seguire biopsie più mirate sulla sede di accumulo del radiofarmaco oppure biopsie "random" a livello rinofaringeo, orofaringeo (soprattutto alla tonsilla, comprendente eventuale tonsillectomia, e alla base lingua) e del seno piriforme omolaterale. Inoltre la PET total body ha il vantaggio di stadiare la malattia a distanza e di evidenziare anche la presenza di secondi tumori.

La TC cervico-cefalica consente in alcuni casi di scoprire la neoplasia primitiva anche se la RM ha una maggiore accuratezza diagnostica. La determinazione dell'HPV può orientare verso un'origine più probabilmente orofaringea e, comunque, può essere utile per escludere l'origine rinofaringea, con importanti implicazioni sulla programmazione terapeutica.

9.3. Indicazioni terapeutiche generali

Due sono i criteri che debbono guidare le decisioni terapeutiche.

Il primo è un criterio topografico dell'interessamento linfonodale: linfonodi cervicali prossimali (livelli I-III, VA) o linfonodi distali (livello IV e VB).

Il secondo è l'istologia della metastasi.

Di seguito si è cercato di schematizzare le indicazioni terapeutiche generali sulla base dell'istologia, analizzando quelle più frequenti:

1) carcinoma spinocellulare: biopsia escissionale o dissezione linfonodale del collo (livelli I-V) seguita da radioterapia con o senza chemioterapia contenente platino in caso di estensione extracapsulare;

2) carcinoma indifferenziato: biopsia escissionale o dissezione linfonodale del collo seguita da radioterapia, o in alternativa, radio-chemioterapia contenente platino in base alla presenza di fattori di rischio (estensione extracapsulare, N3, o forte sospetto di primitività rinofaringea in presenza di positività all' EBV nel tumore e/o nel siero);

3) adenocarcinoma: biopsia escissionale o dissezione linfonodale del collo seguita da radioterapia sul collo e/o sulla loggia parotidea;

Se l'accertamento cito-istologico evidenzia un linfoma, un carcinoma della tiroide o un melanoma la terapia sarà conseguente.

Da un punto di vista più strettamente radioterapico, i pazienti che presentano metastasi linfonodali di carcinoma squamocellulare ai livelli I-III e VA con sede primitiva ignota vengono generalmente curati come se fossero portatori di un carcinoma della testa e del collo a primitività nota.

In particolare, se lo stadio è favorevole (N1, N2a senza estensione extracapsulare) la RT post-operatoria può essere omessa nell'ambito di una decisione fortemente condivisa con il paziente e di follow-up intensivo. Il rationale a sostegno di questa scelta può essere trovato nel riservare il trattamento radicale all'eventuale comparsa del T.

In presenza di stadio avanzato di N (es. N2b-N3, estensione extracapsulare) la RT è obbligatoria e può anche essere presa in considerazione l'associazione con la CT concomitante (vedi punto 1 e 2).

Nei casi in cui si propenda comunque per un trattamento radiante postoperatorio, il principale nodo decisionale resta l'estensione del volume bersaglio: in pratica la scelta è fra un'irradiazione minimale, con il volume limitato all'emicollo operato, e un'irradiazione estensiva, comprendendo oltre all'emicollo operato anche l'emicollo controlaterale e tutto l'asse faringeo (dal rinofaringeo all'ipofaringeo). L'indicazione al trattamento radioterapico estensivo discende dalla possibilità di comprendere nel campo d'irradiazione anche la sede occulta della neoplasia primitiva non evidenziata con le consuete indagini di stadiazione, nel tentativo di diminuire il rischio di insorgenza della lesione primaria. Studi controllati con serie consecutive di pazienti danno percentuali di so-

pravvivenza a 5 anni attorno al 50-60% quando si predilige un trattamento esteso (8,9,10). La tendenza più recente, tuttavia, è quella di cercare di limitare il campo di irradiazione ponendo una maggiore attenzione nei confronti dell'istotipo e delle eventuali correlazioni virali.

Per i pazienti che presentano metastasi ai livelli IV e VB è ragionevole ipotizzare una primitività al di fuori del distretto cervico-facciale. In questo caso il trattamento radiante viene limitato alla sola sede del letto operatorio, ben sapendo che la prognosi di questi pazienti è generalmente infuusta in tempi brevi.

In assenza di sintomi, l'eventuale trattamento chemioterapico viene posposto alla comparsa della neoplasia primitiva.

9.4. Note di tecnica radioterapica

(Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it)

9.5 Risultati attesi

Anche se non sono disponibili studi randomizzati sull'argomento e le casistiche pubblicate sono piuttosto eterogenee, l'impatto favorevole della RT bilaterale sul rischio di comparsa della lesione primaria è ormai accertato: tale rischio scende dal 40-50% circa con la sola dissezione latero-cervicale al 5-10% con il trattamento combinato. Anche il controllo regionale (linfonodale) migliora dal 50-70% circa (sola chirurgia) all'80-90% (chirurgia e RT post-operatoria). Resta significativo il rischio di ricaduta distante (10-30%), mentre la sopravvivenza globale a 5 anni si attesta al 50-60% (dopo chirurgia e RT).

9.6. Follow-up

All'interno dei casi assimilabili alle neoplasie originate dal distretto cervicocefalico si suggerisce l'applicazione dei criteri di follow-up già codificati.

Per quanto riguarda il livello IVA e IVB, il follow up andrà individualizzato e finalizzato alla ricerca del tumore primitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones AS, et al: Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 72: 1756, 1993.
2. Weir L, et al: Radiation treatment of cervical lymph nodes metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 35:206, 1995.
3. Medini E, et al: The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 21:121, 1998.
4. Grau C, et al: Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 55:121, 2000.
5. Erkal HS, et al: Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:55, 2001.
6. Issing WJ, et al: Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 260:436, 2003.
7. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R: Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 30:153-164, 2004.
8. Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A et al: Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 69(4):1051-8, 2007.
9. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J et al: Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 55(2):121-9, 2000.
10. Reddy SP, Marks JE.: Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):797-802.

APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DELLA LARINGE (6ª ED., 2002)**Regione sovraglottica**

- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumore limitato a una sola sottosedede della sovraglottide, con mobilità normale delle corde vocali
- T2 Il tumore invade più di una delle sottosededi adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (per esempio base lingua, vallecula, parete mediale 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 postcricoidea, tessuti pre-epiglottici, spazio paraglottico e/o con minima erosione della cartilagine tiroidea (per esempio, versante interno)
- T4 Estensione extralaringea
- T4a Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti oltre la laringe, per esempio, nella trachea, nei tessuti molli del collo inclusa la muscolatura profonda/estrinseca della lingua (genioglosso, ioglosso, glossopalatino e stiloglosso), nei muscoli infraioidei, nella tiroide, nell'esofago
- T4b Tumore che invade lo spazio prevertebrale,le strutture del mediastino o ingloba l'arteria carotide.

Glottide

- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumore limitato alla/e corda/e vocale/i (può coinvolgere la commissura anteriore o quella posteriore) con normale mobilità
- T1a Lesione di una sola corda vocale
- T1b Lesione di entrambe le corde vocali
- T2 Il tumore si estende alla sovraglottide e/ o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità cordale
- T3 Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali e/o che invade lo spazio paraglottico e/o con minima erosione della cartilagine tiroidea (per esempio, versante interno)
- T4 Estensione extralaringea
- T4a Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o che si estende in altri tessuti oltre la laringe, ad esempio trachea, tessuti molli del collo, muscolatura profonda o estrinseca della lingua (genioglosso, ioglosso, glossopalatino e stiloglosso), tiroide, esofago
- T4b Tumore che invade la fascia prevertebrale,le strutture del mediastino o ingloba l'arteria carotide.

Regione sottoglottica

- 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
- T4 Estensione extralaringea
- T4a Il tumore invade la cartilagine cricoidea o tiroidea e/o si estende in altri tessuti oltre la laringe, per esempio trachea, tessuti molli del collo inclusa la muscolatura profonda/estrinseca della lingua (genioglosso, ioglosso, glossopalatino, stiloglosso), muscoli infraioidei, tiroide, esofago
- T4b Tumore che invade lo spazio prevertebrale,le strutture del mediastino o ingloba l'arteria carotide

segue APPENDICE 1. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DELLA LARINGE (6ª ED., 2002)

Linfonodi regionali

- N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
 N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore a 3 cm
 N2 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm; in più linfonodi omolaterali, bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm
 N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm
 N2b Metastasi in linfonodi omolaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima > 6 cm
 N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno di dimensione massima > 6 cm
 N3 Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm

Raggruppamento in stadi

I	T1 N0
II	T2 N0
III	T1-2 N1, T3 N0-1
IV a	T1-3 N2, T4a N0-2
IV b	T1-4a N3, T4b N0-3
IV c	ogni T, ogni N, M1