



**PERCORSO DIAGNOSTICO,  
TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE  
PER I TUMORI DI TESTA E COLLO**

**Aggiornamento 2020**

realizzato con il contributo incondizionato di



AIOCC è un'associazione per lo studio e la ricerca nel campo dell'oncologia cervico-cefalica che riunisce tutti coloro che sono attivamente impegnati e interessati all'oncologia del distretto cervico-facciale.

Persegue lo scopo di favorire e facilitare, attraverso iniziative scientifiche, culturali e professionali, i contatti fra quanti sono interessati ai problemi della prevenzione, della diagnosi, della terapia e della riabilitazione dei tumori e alla ricerca clinica e sperimentale in campo oncologico, relativamente all'area cervico-cefalica.

Tra i compiti istituzionali dell'Associazione sono da sottolineare:

- creare gruppi di studio per specifici settori di ricerca;
- promuovere lo svolgimento di protocolli di ricerca e di studio che coinvolgano i soci;
- organizzare congressi e corsi a carattere locale, regionale, nazionale ed internazionale;
- promuovere la preparazione teorico-pratica dei medici e degli operatori sanitari con specifici corsi di perfezionamento;
- stabilire e mantenere i contatti specifici con le altre Associazioni Oncologiche regionali, nazionali ed internazionali;
- valorizzare e tutelare la professionalità dei propri Associati;
- promuovere la formazione di gruppi di lavoro per l'emissione di linee-guida in oncologia cervico-cefalica.

L'obiettivo principale dell'Associazione è quello di curare sempre meglio i pazienti, limitando al massimo non solo le sofferenze ma anche percorsi quotidiani complessi che aggiungono disagio ai problemi legati alla malattia.

Per raggiungere questo scopo riunisce medici esperti in varie discipline tra cui chirurghi, oncologi radioterapisti e medici, radiologi e patologi.

La società inoltre riunisce gli altri esperti tra cui logopedisti, infermieri, psicologi, fisioterapisti, dietisti, assistenti sociali, scienziati di base e organizzazioni di pazienti coinvolti in ogni aspetto dell'oncologia della testa e del collo.

*Ogni anno in Italia vengono diagnosticati più di 9.000 nuovi casi di tumori del distretto testa-collo, di cui più del 75% insorti in soggetti di genere maschile, e con un aumento del rischio correlato all'età in entrambi i sessi. Il 24% di questi tumori colpisce persone con più di 70 anni, anche se si è riscontrato un recente aumento tra le persone più giovani, dovuto probabilmente alla connessione tra infezione da papillomavirus umano e tumori testa-collo, in particolare dell'orofaringe. Le terapie oggi disponibili hanno portato la sopravvivenza media dei pazienti a 5 anni dalla prima diagnosi al 57% circa, con tassi di guarigione che vanno dal 75% al 100% per le neoplasie individuate agli stadi iniziali e senza interessamento linfonodale.*

*Anche se considerati nel loro insieme, i tumori del distretto cervico-facciale non presentano un'incidenza così elevata, soprattutto se confrontati con altre neoplasie, come quelle della mammella o del polmone, che, secondo i dati AIOM-AIRTUM, nel 2019 hanno interessato rispettivamente 53.500 e 42.500 persone. Inoltre, ogni diversa sede anatomica in questo distretto ha peculiarità diagnostiche e terapeutiche specifiche e si riscontra ancora un'elevata variabilità nell'approccio diagnostico, nella scelta dei trattamenti e nelle modalità e nei tempi di gestione del paziente.*

*AIOCC, visto il successo del primo percorso diagnostico-terapeutico (PDTA) di presa in carico del paziente, elaborato in maniera condivisa tra gli associati esperti nell'ambito delle principali discipline coinvolte e pubblicato nel 2017, ha ritenuto fosse utile metterne a disposizione della comunità medica una versione aggiornata alla luce degli avanzamenti medici e scientifici degli ultimi tre anni.*

*Il PDTA viene proposto come strumento organizzativo-gestionale di riferimento per guidare il lavoro degli operatori sanitari, fornendo indicazioni utili nella pianificazione delle fasi di presa in carico del paziente, dal momento della diagnosi al follow-up. È stato elaborato tenendo conto delle diverse situazioni presenti sul territorio nazionale ed è quindi facilmente adattabile a ogni contesto. Il percorso si focalizza sulle neoplasie delle sei sedi anatomiche principali del distretto cervico-facciale: cavo orale, orofaringe, ipofaringe, laringe, rinofaringe, naso e seni paranasali.*

*Come avvenuto nella prima stesura, anche in questo aggiornamento è stato utilizzato il metodo dell'evidence-based medicine, che combina la migliore evidenza scientifica all'esperienza dei professionisti. Hanno partecipato alla discussione e alla revisione dei testi esperti di diversa*

*estrazione professionale e provenienza geografica, suddivisi in gruppi di lavoro per specialità e sedi anatomiche.*

*Il panel ha lavorato in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – IRCCS di Milano, che ha svolto un ruolo fondamentale nella ricerca e revisione della letteratura scientifica, a partire dalla quale gli esperti di AIOCC hanno elaborato gli aggiornamenti, e con lo studio Polistudium che si è occupato della revisione fattiva del documento iniziale.*

*Si ringraziano inoltre le molteplici associazioni di volontariato, tra le quali AILAR – Associazione Italiana Laringectomizzati, che con il loro prezioso lavoro supportano i pazienti e le loro famiglie, aiutandoli nel delicato percorso riabilitativo.*

*Il risultato di questo lavoro è nelle pagine che seguono e ci auguriamo che possa continuare a fornire un aiuto concreto per garantire ai pazienti equità di accesso a cure appropriate sull'intero territorio nazionale e una strategia per ottimizzare l'impiego delle risorse destinate alla cura di queste patologie.*

*Comitato Direttivo AIOCC*

## Metodologia della ricerca

Per l'aggiornamento del progetto Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'associazione Italiana di Oncologia Cervico Cefalica (AIOCC) è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura con lo scopo d'identificare tutte le possibili linee guida sull'argomento. A questo proposito sono state interrogate le seguenti banche dati: MEDLINE (Pubmed) (dal 2015 al 6 Aprile 2020) ed Embase (dal 2015 al 6 aprile 2020).

In aggiunta alle banche dati, sono stati interrogati i siti web delle Fondazioni, Associazioni o Società medico-scientifiche italiane

I termini MeSH e le parole chiave sono stati identificati e combinati in una stringa che ha permesso l'interrogazione all'interno delle banche dati e siti web.

Le principali parole chiave utilizzate sono state: *"Head and Neck Neoplasms" OR "Mouth Neoplasms" OR "Nasopharyngeal Neoplasms" OR "Laryngeal Neoplasms" OR "Oropharyngeal Neoplasms" OR "Hypopharyngeal Neoplasms" OR "Nose Neoplasms" OR "Parotid Neoplasms" OR "Salivary Gland Neoplasms" OR "Submandibular Gland Neoplasms" OR "Sublingual Gland Neoplasms" OR "Parathyroid Neoplasms" OR "Thyroid Neoplasms" OR "Nose Neoplasms" OR "Paranasal Sinus Neoplasms" OR "Lip Neoplasms" OR "Tonsillar Neoplasms" OR "Palatal Neoplasms"*

Oltre al limite temporale dell'aggiornamento, nessun altro limite è stato applicato. I lavori ottenuti come risultato della ricerca sono stati raccolti e combinati per l'eliminazione dei duplicati, con l'aiuto di un software gratuito, prima dalla fase di screening.

La ricerca, dopo eliminazione dei duplicati, ha ottenuto 3.974 record totali.

# Elenco degli esperti che hanno contribuito alla stesura del documento e degli allegati tecnici

Coordinamento Scientifico: Valentino Valentini, Presidente AIOCC

## GRUPPO "DIAGNOSI RADIOLOGICA"

**Coordinatore: Lorenzo Preda, Pavia**

Francesco Ballati, Pavia  
Giuseppe Cicero, Messina  
Stefano Cirillo, Torino  
Benedetta Desana, Torino  
Davide Farina, Brescia  
Roberto Maroldi, Brescia  
Silvio Mazziotti, Messina  
Marco Ravanelli, Brescia  
Antonello Vidiri, Roma

## GRUPPO "TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO"

**Coordinatrice: Lisa Licitra, Milano**

Mario Airoidi, Torino  
Marco Benasso, Genova  
Francesco Caponigro, Napoli  
Maria Cossu Rocca, Milano  
Roberta Depenni, Modena  
Daris Ferrari, Milano  
Marco Carlo Merlano, Cuneo  
Francesco Perri, Napoli  
Francesca Platini, Milano

## GRUPPO "DIAGNOSI PATOLOGICA"

**Coordinatrice: Patrizia Morbini, Pavia**

## GRUPPO "TRATTAMENTO RADIOTERAPICO"

**Coordinatrici: Ester Orlandi, Milano - Daniela Alterio, Milano**

## GRUPPI DI LAVORO AIRO PER STESURA DEL TESTO

**Gruppo orofaringe:** Italo dell'Oca, Claudia Grondinelli, Rosario Mazzola, Melissa Scricciolo, Valentina Vanoni

**Gruppo cavo orale:** Francesca De Felice, Ida D'Onofrio, Pierfrancesco Franco, Marta Maddalo, Francesco Micicchè

**Gruppo rinofaringe:** Feisal Bunkheila, Marco Cianchetti, Nicola Alessandro Iacovelli, Lucio Loreggian, Sandro Tonoli, Marianna Trignani

**Gruppo laringe-ipofaringe:** Angela Argenone, Elisa D'Angelo, Alessia Di Rito, Giuseppe Fanetti, Stefano Ursino, Stefania Volpe

**Seni paranasali:** Liliana Belgioia, Francesco Dionisi, Luciana Lastrucci, Laura Marucci, Marinella Molteni, Barbara Vischioni

**Revisori del testo:** Almalina Bacigalupo, Orietta Caspiani, Mauro Palazzi, Carlo Pietro Soatti, Fabiola Paiar

**Supervisori:** Pierluigi Bonomo, Renzo Corvò, Anna Merlotti, Daniela Musio, Elvio Russi, Giuseppe Sanguineti

## GRUPPO "TRATTAMENTO CHIRURGICO"

**Coordinatori: Valentino Valentini, Roma - Marco De Vincentiis, Roma**

Mohssen Ansarin, Milano

Luigi Barzan, Pordenone

Marco Benazzo, Pavia

Andy Bertolin, Vittorio Veneto

Federico Biglioli, Milano

Mario Bussi, Milano

Luca Calabrese, Milano

Angelo Camaioni, Roma

Paolo Castelnuovo, Varese

Giovanni Danesi, Bergamo

Alberto Dragonetti, Milano

Silvano Ferrari, Parma

Cesare Grandi, Parma

Marco Guzzo, Milano

Franco Ionna, Napoli

Davide Mattavelli, Brescia

Gabriele Molteni, Verona

Gaetano Paludetti, Roma

Giorgio Peretti, Genova

Francesco Pia, Novara

Cesare Piazza, Brescia

Livio Presutti, Modena

Massimo Ralli, Roma

Giuseppe Spriano, Roma

Giovanni Succo, Torino

Giancarlo Tirelli, Trieste

**Gruppo di lavoro Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Gruppo Metodologico Mario Negri (GMMN)**

**Direttore: Giuseppe Remuzzi - Michela Cinquini**

Si ringraziano il Dott. Luca Giacomelli e la Dott.ssa Barbara Bartolini (Polistudium, Milano) per la collaborazione.



## INDICE

1. CAMPO DI APPLICAZIONE .....	1
1.1 Scopo del documento.....	1
1.2 Ambito di riferimento.....	1
1.3 Popolazione di riferimento .....	1
Indicatori .....	1
2. ATTORI COINVOLTI E RESPONSABILITÀ.....	3
2.1 Professionalità coinvolte.....	3
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	3
2.2 Multidisciplinarietà .....	3
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	3
Indicatori .....	4
2.3 Responsabilità organizzativa .....	4
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	4
Indicatori .....	4
2.4 Responsabilità clinica .....	4
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	5
Indicatori .....	5
3. REQUISITI MINIMI GENERALI DEL PDTA .....	6
3.1 Linee Guida.....	6
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	6
Indicatori .....	6
3.2 Funzionamento del Gruppo multidisciplinare .....	6
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	6
Indicatori .....	6
3.3 Tempistica della presa in carico .....	7

Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	7
<b>4. FASE DIAGNOSTICA E DECISIONE TERAPEUTICA.....</b>	<b>8</b>
4.1 Avvio della fase diagnostica .....	8
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	8
Indicatori .....	8
4.2 Diagnostica per immagini e patologica .....	8
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	8
4.3 Conclusione della fase diagnostica e decisione terapeutica .....	8
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	9
Indicatori .....	9
<b>5. TERAPIE ONCOLOGICHE .....</b>	<b>10</b>
5.1 Chirurgia.....	10
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	10
Indicatori .....	11
5.2 Radioterapia.....	11
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	11
Indicatori .....	12
5.3 Oncologia medica.....	12
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	12
Indicatori .....	13
<b>6. FASE DI FOLLOW-UP E MISURAZIONE DEI RISULTATI .....</b>	<b>14</b>
Indicatori .....	14
<b>7. COINVOLGIMENTO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG) .....</b>	<b>15</b>
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	15
Indicatori .....	15
<b>8. MISURAZIONE DEL RISULTATO TERAPEUTICO.....</b>	<b>16</b>

Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	16
Indicatori .....	16
<b>9. ACCESSO ALLE CURE PALLIATIVE .....</b>	<b>17</b>
Definizioni, raccomandazioni e requisiti.....	17
Indicatori .....	17
<b>ALLEGATO 1. INDICAZIONI TECNICHE.....</b>	<b>18</b>
OBIETTIVITÀ CLINICA.....	18
CAVO ORALE .....	20
OROFARINGE .....	26
LARINGE .....	32
IPOFARINGE .....	38
NASO E SENI PARANASALI.....	43
RINOFARINGE.....	49
<b>ANATOMIA PATOLOGICA.....</b>	<b>54</b>
<b>L'ESAME ISTOLOGICO DEL CAMPIONE CHIRURGICO.....</b>	<b>59</b>
<b>TERAPIE ONCOLOGICHE.....</b>	<b>66</b>
CHIRURGIA .....	66
RADIOTERAPIA .....	93
ONCOLOGIA MEDICA .....	116
<b>FOLLOW-UP .....</b>	<b>129</b>
<b>ALLEGATO 2. ....</b>	<b>133</b>
<b>ALLEGATO 3. ....</b>	<b>134</b>
<b>APPENDICE .....</b>	<b>137</b>

## 1. CAMPO DI APPLICAZIONE

### 1.1 Scopo del documento

Lo scopo di questo documento è proporre un modello di percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) condiviso e approvato dall'Associazione Italiana di Oncologia Cervico-Cefalica (AIOCC), società scientifica di riferimento, al fine di favorire, presso le Aziende sanitarie nazionali che assistono i pazienti di cui al punto 1.3, la redazione di PDTA strutturalmente omogenei applicabili a livello locale e che rispondano alle principali raccomandazioni e ai requisiti minimi per le fasi di diagnosi, cura, assistenza e follow-up, come riportato dalla letteratura scientifica internazionale.

### 1.2 Ambito di riferimento

L'ambito di riferimento del PDTA è considerato per raggruppamenti/ consorzi aziendali.

Nel PDTA devono essere indicate le Aziende pubbliche e private coinvolte nell'intero processo organizzativo-gestionale e l'area territoriale di riferimento.

### 1.3 Popolazione di riferimento

La popolazione che questo documento intende considerare è quella dei pazienti con tumore primitivo epiteliale del distretto testa-collo.

Per distretto testa-collo si intende il raggruppamento delle seguenti sedi anatomiche: faringe (rino-, oro- e ipo-faringe), laringe, cavo orale, fosse nasali e seni paranasali.

Sono esclusi melanomi mucosi, carcinomi delle ghiandole salivari, sarcomi e linfomi.

#### *Indicatori*

- Percentuale di pazienti arruolati nel PDTA rispetto al totale dei pazienti eleggibili al PDTA (valore minimo 80%)
- Volume pazienti gruppo multidisciplinare (GMD)/volume pazienti PDTA (minimo 80%)
- Numero di nuovi pazienti con tumore testa-collo all'anno >100

- Numero interventi chirurgici a scopo curativo per tumori testa e collo eseguiti in un anno >80
- Numero trattamenti radioterapici sul distretto testa e collo eseguiti in un anno >40
- Numero di pazienti trattati dalla struttura di oncologia medica per tumori testa collo in un anno >40

## 2. ATTORI COINVOLTI E RESPONSABILITÀ

### 2.1 Professionalità coinvolte

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Nel PDTA del distretto testa-collo, tutte le figure professionali coinvolte nelle diverse fasi del processo svolgono un ruolo attivo, come indicato dalle Linee Guida di riferimento (vedi punto 3.1). In particolare, occorre identificare un Gruppo Multidisciplinare (GMD), caratterizzato dalla partecipazione obbligatoria di determinate figure professionali specialistiche (core), e dalla partecipazione facoltativa di altre per alcune specifiche necessità individuali di singoli pazienti (non core).

Del core devono fare parte un chirurgo del distretto testa-collo (otorinolaringoiatra o maxillo-facciale), un oncologo radioterapista, un oncologo medico e un radiologo diagnosta. Nel non core sono considerati l'anatomopatologo, il chirurgo plastico, l'odontostomatologo, il logopedista, il medico nucleare, il nutrizionista, il geriatra, il fisiatra, il broncoscopista, l'endoscopista delle basse vie digestive, il palliativista, il fisico medico, lo psicologo, l'assistente sociale e l'infermiere dedicato.

Anche altre figure, come gli appartenenti alle associazioni di volontariato, possono avere un ruolo nella gestione del paziente. L'esistenza del PDTA deve essere resa nota al territorio. A questo proposito, ogni realtà troverà le modalità più opportune per renderne nota la presenza.

Si può fare riferimento al materiale informativo liberamente disponibile tramite la Make Sense Campaign (<http://makesensecampaign.eu/it/>) promossa in Italia da AIOCC.

Inoltre, sarebbe auspicabile che ogni Struttura Operativa organizzasse uno "Sportello Testa-Collo" (reale / telefonico / web) dove i soggetti con diagnosi o sintomi sospetti per tumore possono prenotare una visita per valutazione entro sette giorni.

### 2.2 Multidisciplinarietà

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Il GMD gestisce il paziente nelle varie fasi del percorso (pianificazione e condotta della strategia terapeutica sulla base degli esami diagnostici, pianificazione della terapia di supporto, follow-up e programma riabilitativo, tenendo conto del contesto medico/sociale). Inoltre, deve

essere identificato un tutor che segua il paziente (medico o altro healthcare provider) in relazione al percorso terapeutico individuale. Tale gestione deve essere tracciabile.

Occorre inoltre specificare se l'attività multidisciplinare è realizzata in assenza e/o in presenza del paziente.

#### *Indicatori*

- Frequenza degli incontri multidisciplinari in relazione al volume (almeno 25 incontri/anno).

### 2.3 Responsabilità organizzativa

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

È necessario identificare un Responsabile organizzativo dell'intero processo, che preferibilmente è da ricercarsi nell'ambito della Direzione Medica dell'azienda ospedaliera principale.

#### *Indicatori*

- Presenza di un Responsabile organizzativo

### 2.4 Responsabilità clinica

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Per ogni fase e per ogni specialità coinvolta nel percorso deve essere individuato un Responsabile clinico di riferimento per il paziente, in un modello di integrazione professionale organizzato su base non gerarchica.

#### *Indicatori*

- Presenza di un Responsabile clinico

## 2.5 Qualificazione dei professionisti coinvolti

### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Ai professionisti coinvolti è richiesto di possedere specifici requisiti di formazione, esperienza acquisita all'interno di una struttura qualificata e un'adeguata casistica trattata su base annua che sia la garanzia di una idonea qualificazione e capacità di gestione del paziente.

### *Indicatori*

- Presenza requisiti formativi definiti da GMD
- Trattamenti chirurgici a scopo curativo per tumori testa collo eseguiti da un singolo chirurgo >30/anno
- Trattamenti radioterapici testa e collo eseguiti dal singolo radioterapista >20/anno
- Trattamenti medici antineoplastici eseguiti da un singolo oncologo medico >20/anno



### 3. REQUISITI MINIMI GENERALI DEL PDTA

#### 3.1 Linee Guida

##### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Le Linee Guida diagnostico/terapeutiche adottate come riferimento del PDTA devono essere identificate dal GMD. Devono essere aggiornate almeno una volta all'anno sulla base delle nuove evidenze scientifiche pubblicate in letteratura. In relazione a fasi specifiche del percorso è anche possibile fare riferimento a documenti approvati e ufficiali, di carattere più tecnico.

Inoltre potrà essere proposta la partecipazione, ove possibile e appropriato, a progetti/protocolli di ricerca.

##### *Indicatori*

- Presenza di un documento tecnico di riferimento che tracci il percorso del paziente all'interno della struttura
- Adozione formalizzata da parte del GMD del tipo di linee guida diagnostico-terapeutiche. Percentuale di aderenza dei percorsi alle linee guida e/o documenti tecnici >80%

#### 3.2 Funzionamento del Gruppo multidisciplinare

##### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Il GMD deve avere un funzionamento codificato e registrato. In particolare, devono essere stabiliti e osservati: il meccanismo di convocazione, la sede, la periodicità e la modalità di svolgimento delle riunioni; è inoltre necessario produrre documentazione scritta e rintracciabile delle decisioni assunte collegialmente (verbalizzazione e archiviazione) che in ogni caso dovranno essere rese disponibili a tutti i componenti del GMD come seguito dell'incontro.

##### *Indicatori*

- Presenza di documentazione scritta attestante l'avvenuta riunione GMD e l'esito della discussione dei singoli casi (> 90% delle riunioni)

- Presenza di una relazione scritta da fornire al paziente circa l'esito della visita collegiale (>90% dei casi discussi)

### 3.3 Tempistica della presa in carico

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Modalità e tempi della presa in carico del paziente nelle diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico devono essere stabiliti sulla base delle evidenze riportate dalla letteratura e dell'esperienza dalla buona pratica clinica. In particolare, devono essere stabiliti i requisiti temporali minimi nelle fasi considerate critiche per la qualità del trattamento complessivo.

Il percorso diagnostico deve concludersi entro 20-30 giorni (ma non oltre i 30 giorni) dalla prima visita specialistica (Graboyes M, Association of treatment delay with survival for patients with head and neck cancer: a systematic review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Feb 1;145(2):166-177). La terapia deve iniziare entro 30 giorni dalla prima valutazione del GMD. Tuttavia, in casi particolari può essere necessario personalizzare la tempistica dell'avvio delle cure.

## 4. FASE DIAGNOSTICA E DECISIONE TERAPEUTICA

### 4.1 Avvio della fase diagnostica

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Deve essere individuato un medico di riferimento per il percorso diagnostico che sia il garante dell'appropriatezza della raccolta anamnestica, degli esami strumentali richiesti, dei tempi di esecuzione e refertazione e della presa in carico multidisciplinare del paziente. Si faccia riferimento al documento "Elementi necessari per la documentazione diagnostico/terapeutica" (in appendice).

#### *Indicatori*

- Percentuale di pazienti con imaging prima della biopsia rispetto a tutti i casi arruolati nel PDTA >80%. Questo indicatore dipende dal distretto e dallo stadio di malattia.
- Percentuale di pazienti che concludono l'iter diagnostico entro 20 giorni dalla prima visita specialistica >80%.

### 4.2 Diagnostica per immagini e patologica

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

In tutte le fasi cliniche del percorso (prima diagnosi, stadiazione, follow-up) la diagnostica per immagini deve rispondere ai requisiti di appropriatezza ed essere organizzata ed eseguita secondo un percorso facilitato che consenta l'aderenza ai tempi di riferimento per quella specifica fase del percorso. Nell'allegato 1 sono chiarite le indicazioni per ogni singola sottosede.

Nel PDTA deve essere chiaramente indicato che il referto prodotto dal radiologo e dall'anatomopatologo in ogni fase della malattia (diagnosi iniziale, stadiazione, follow-up) deve rispondere a requisiti definiti da documenti ufficiali (vedi allegato 1).

### 4.3 Conclusione della fase diagnostica e decisione terapeutica

### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Quando la fase diagnostica è completata (referto istologico e definizione dello stadio clinico di malattia) e sono state effettuate tutte le valutazioni cliniche necessarie, il caso deve essere tempestivamente esaminato dal GMD per valutazione complessiva e decisione condivisa sul programma terapeutico da proporre. Il GMD mette in atto tutte le azioni necessarie per l'avvio della terapia nel minor tempo possibile e comunque entro gli standard precedentemente definiti, attivando le consulenze specialistiche richieste dalle condizioni del paziente (posizionamento catetere venoso centrale [CVC], valutazione stato nutrizionale, gastrostomia, valutazione anestesiologicala, valutazione internistica, valutazione geriatrica necessaria per i pazienti >75 anni o in base alle condizioni cliniche).

La comunicazione della diagnosi al paziente e la proposta del programma terapeutico devono avvenire, ove possibile, al termine della prima visita nell'ambulatorio multidisciplinare. Se per ragioni organizzativo-gestionali la comunicazione avviene con modalità diverse, deve essere presa in carico dal medico individuato dal GMD.

### *Indicatori*

- Avvio alla terapia entro 20 giorni dalla prima discussione GMD in almeno l'80% dei pazienti
- Pazienti che avviano un trattamento entro 50 giorni dalla prima visita >80%

## 5. TERAPIE ONCOLOGICHE

Prima di ogni terapia, è fondamentale valutare il performance status del paziente, con particolare attenzione allo stato nutrizionale, e mettere in atto interventi terapeutici volti ad implementare eventuali carenze (es. posizionamento di Gastrostomia Endoscopica Percutanea [PEG]), e a correggere squilibri metabolici o cardiocircolatori.

In caso di pazienti fragili e/o di età superiore ai 75 anni, è consigliabile una valutazione cardiologica/geriatrica secondo una delle classificazioni più in uso (Kaplan-Feinstein Index; Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly [PACE]). In ogni caso, l'evidenza scientifica suggerisce di preferire, quando le comorbidità lo consentono, trattamenti radicali anche nel paziente anziano per garantire le più alte chances di sopravvivenza possibili.

### 5.1 Chirurgia

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Alle riunioni del GMD è obbligatoria la partecipazione di almeno un chirurgo (otorinolaringoiatra e/o maxillofaciale) con comprovata esperienza di chirurgia oncologica della testa e collo. Insieme agli altri membri del GMD, egli deve verificare l'appropriatezza del percorso diagnostico e, nel caso ulteriori informazioni siano indicate, richiedere gli opportuni approfondimenti.

È fondamentale anche la valutazione anestesiologicala, che porta ad esprimere il rischio anestesiologicalo (ASA score).

Il paziente dovrà essere reso edotto dal chirurgo e dall'anestesista dei tempi e delle caratteristiche dell'intervento chirurgico, delle necessità ad esso connesse (es. tracheotomia, permanenza in terapia intensiva, ecc.), delle caratteristiche del decorso post-operatorio e delle potenziali complicanze dell'intervento chirurgico.

L'intervento, nelle sue diverse fasi (demolitiva e ricostruttiva, se indicata), deve essere effettuato da chirurgo/i con adeguato e documentabile training nella chirurgia del distretto anatomico specifico (es. cavo orale) e nella tecnologia utilizzata (es. laserchirurgia).

Laddove si opti per una ricostruzione con lembo libero, dovranno essere effettuati test (es. test di Allen per il lembo radiale) ed esami diagnostici (es. angio-TC degli arti inferiori per lembo di fibula) che accertino l'adeguatezza della vascolarizzazione.

La collaborazione e la comunicazione fra chirurgo e patologo è indispensabile per garantire un corretto orientamento del pezzo operatorio che ne faciliti la valutazione e ottimizzi il reporting (è fortemente consigliato concordare preventivamente le modalità standard di orientamento del pezzo operatorio e di individuazione delle aree critiche). Nei casi più complessi o qualora esistano dubbi sull'orientamento, è fortemente suggerito che il chirurgo sia presente al campionamento del pezzo operatorio.

Il chirurgo responsabile ha l'incarico di ripresentare il paziente al GMD per la valutazione dell'esame istologico al primo incontro disponibile, in modo che i trattamenti adiuvanti inizino secondo gli standard stabiliti.

Dovrebbe essere fornita la descrizione dettagliata dell'intervento nella lettera di dimissione.

Nell'allegato 1 sono riportate le indicazioni specifiche per le diverse sedi anatomiche.

### *Indicatori*

- Il paziente discusso nel GMD deve rimanere nel GMD. Se viene consigliata una gestione radioterapica non in sede ma vicino al luogo di dimora, in ogni caso il paziente viene inviato con indicazioni specifiche del GMD e il follow up viene seguito anche da uno dei membri del GMD che ha effettivamente trattato il paziente.
- Percentuale di margini chirurgici negativi:  $\geq 80\%$  ( $\geq 90\%$  per carcinomi squamocellulari)
- Percentuale di dimissioni entro 20 giorni  $\geq 90\%$

## 5.2 Radioterapia

### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

L'indicazione al trattamento radiante (curativa o adiuvante), previo accertamento istologico ed esecuzione di una completa e corretta stadiazione locoregionale e sistemica, deve essere condivisa all'interno del GMD.

Per le indicazioni al trattamento radiante (campi, dosi, eventuale chemioterapia concomitante) si rimanda alle linee guida riconosciute e all'allegato 1. Si raccomanda che la indicazione al trattamento radioterapico provenga da un radioterapista con adeguata formazione ed esperienza nel trattamento della patologia testa e collo ed all'interno di Centri ad alto volume di trattamento.

Per la delimitazione del target e degli OARs (Organi A Rischio) è richiesta esperienza e conoscenza dell'anatomia radiologica e capacità di interpretare le immagini di endoscopia sulla base delle modalità peculiari di diffusione della malattia.

I trattamenti postoperatori dovrebbero iniziare entro 7 settimane dall'intervento chirurgico (Graboyes EM et al 2017). Una tempistica più lunga può essere giustificata qualora si verificano complicanze chirurgiche a lenta risoluzione (es. deiscenza della ferita, formazione di fistole, ecc.); il trattamento radiante post-operatorio va comunque effettuato nei tempi più brevi possibili.

Se l'Unità Operativa di Radioterapia non è presente in Azienda deve essere formalizzata una convenzione con un'Azienda limitrofa dotata di tale risorsa, comprendente anche i termini della partecipazione dell'oncologo radioterapista alle attività del GMD.

Si rimanda all'allegato 1 per approfondimenti.

#### *Indicatori*

- Percentuale di pazienti trattati entro 7 settimane dalla chirurgia rispetto al totale dei pazienti con indicazione a trattamento radiante post-operatorio >80%
- Percentuale di interruzioni del trattamento radioterapico programmato  $\geq 3$  giorni rispetto al totale dei pazienti trattati <10%
- Tempo intercorso tra TC di centratura e prima seduta di trattamento radiante  $\leq 14$  giorni
- Percentuale di pazienti trattati con IMRT ad intento curativo > 80%

### 5.3 Oncologia medica

#### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

L'indicazione al trattamento sistemico, previo accertamento istologico ed esecuzione di una completa e corretta stadiazione locoregionale e sistemica, deve essere condivisa all'interno di un GMD.

Per le indicazioni al trattamento sistemico si rimanda alle linee guida riconosciute e all'allegato 1. Le neoplasie squamose del distretto testa e collo in esame possono ricevere una proposta di trattamento farmacologico sostanzialmente in due setting terapeutici:

- Setting curativo
- Setting palliativo.

Il trattamento curativo concomitante con radioterapia deve essere necessariamente programmato congiuntamente alla radioterapia. I pazienti avviati a terapia neoadiuvante devono essere rivalutati clinicamente e con imaging entro 10 giorni dal secondo ciclo.

Si rimanda all'allegato 1 per approfondimenti circa i principali approcci farmacologici.

#### *Indicatori*

- Percentuale di interruzioni del trattamento sistemico programmato rispetto al totale dei pazienti in trattamento sistemico <10%
- Percentuale di pazienti sottoposti a valutazione entro 10 giorni dalla fine del secondo ciclo di terapia neoadiuvante rispetto al totale dei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante >90%.



## 6. FASE DI FOLLOW-UP E MISURAZIONE DEI RISULTATI

Una buona qualità di cura del paziente sopravvivate include:

- Monitoraggio delle recidive
- Monitoraggio, screening e prevenzione dei secondi tumori
- Monitoraggio e trattamento degli effetti tardivi indotti dal suo trattamento tramite utilizzo di scale di valutazione approvate dalle maggiori società scientifiche
- Riferimento a specialisti appropriati (logopedista, pneumologo in caso di polmoniti recidivanti, fisioterapista, ecc.)
- Valutazione del rischio genetico (se indicata)
- Fornire raccomandazioni riguardo la dieta, l'attività fisica e il mantenimento di stili di vita sani
- Fornire informazioni riguardo le garanzie di assistenza sanitaria (pensione, INPS, accompagnamento, ecc.)
- Incoraggiare i sopravvivate a farsi promotori delle richieste riguardo i propri bisogni
- Redazione e aggiornamento dell'allegato 2 (a titolo di esempio)

Campo di applicazione: tutti i pazienti

Nell'allegato 3 sono riportate altre considerazioni specifiche per il follow-up.

### *Indicatori*

- Percentuale di compilazione del documento all'allegato 2  $\geq 90\%$
- Percentuale di pazienti in follow-up rispetto al totale dei pazienti trattati  $> 80\%$

## **7. COINVOLGIMENTO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)**

### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

È auspicabile che siano attivate e codificate le modalità di informazione e coinvolgimento dei MMG, che al termine del programma di follow-up riprenderanno in carico il paziente.

### *Indicatori*

- Percentuale di pazienti presi in carico dal MMG rispetto al totale pazienti trattati  $\geq 90\%$

## 8. MISURAZIONE DEL RISULTATO TERAPEUTICO

### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

L'allestimento di un database comune per il GMD è fondamentale per fornire indicazioni utili sia a livello clinico sia di analisi degli outcomes terapeutici per ogni sede tumorale, raccogliendo i dati dei pazienti presi in carico nei tre anni precedenti.

### *Indicatori*

- Presenza di un database comune
- Possibilità del database di fornire dati di sopravvivenza per stadio e sede.

## 9. ACCESSO ALLE CURE PALLIATIVE

### *Definizioni, raccomandazioni e requisiti*

Il PDTA deve prevedere un percorso facilitato di presa in carico e assistenza dei pazienti fragili e/o in fase avanzata di malattia, attraverso la disponibilità di un'equipe di cure palliative della Rete del Dipartimento Aziendale/Interaziendale Locale, prevedendo quando indicato anche una fase di cure simultanee.

Le strutture della rete di cure palliative possono essere presenti nell'Azienda o essere trasversali a più Aziende grazie alla stipula di convenzioni o accordi formalizzati che diano indicazioni sui tempi massimi di attesa.

Devono essere formalizzate anche le modalità di condivisione dei percorsi di presa in carico e di gestione a livello di Dipartimento Interaziendale Provinciale Oncologico e/o di Dipartimenti Interaziendali di Cure Palliative.

### *Indicatori*

- Presenza di un percorso codificato di presa in carico del paziente avviato a cure palliative

## VALUTAZIONE FINALE DEL PERCORSO DEL PAZIENTE

È auspicabile che almeno l'80% degli indicatori proposti sia rispettato al fine di garantire al paziente un PDTA adeguato alla patologia.

Si ricorda che l'AIOCC offre inoltre la possibilità di un accreditamento formale attraverso il "Manuale per la qualità del percorso del paziente con tumore testa-collo". Il manuale di accreditamento è stato elaborato per consentire a gruppi multidisciplinari di specialisti che si occupano di tumori maligni del distretto testa-collo di ottenere un accreditamento di qualità secondo i criteri AIOCC. L'accredimento può essere pertanto richiesto dai gruppi multidisciplinari relativi alla patologia neoplastica del distretto cervico-facciale indipendentemente dall'organizzazione delle strutture in cui operano (Rete Oncologica, Dipartimento, Divisione, ecc.). Il requisito indispensabile è la gestione multidisciplinare nell'approccio diagnostico e terapeutico del paziente nonché la garanzia di una continuità assistenziale.

## ALLEGATO 1. INDICAZIONI TECNICHE

### OBIETTIVITÀ CLINICA

L'esame obiettivo è di regola il primo approccio diagnostico ad un paziente con segni e sintomi sospetti per neoplasia. Esso deve comprendere obbligatoriamente l'ispezione e palpazione del cavo orale e della base linguale, lo studio tramite fibroscopia delle fosse nasali (meati inferiore, medio e superiore, fessura olfattoria e recesso sfenoetmoidale) e dell'asse faringo-laringeo (rinofaringe con particolare riguardo alle fossette di Rosenmueller, logge tonsillari e vallecole, glottide e sovraglottide, motilità cordale ed aritenoidea, seni piriformi, regione retrocricoidea), la palpazione delle regioni parotidiche e delle stazioni linfonodali del collo, lo studio della funzionalità dei principali nervi cranici (oculomotori, V, IX, X, XI, XII).

L'endoscopia è momento diagnostico fondamentale per valutare con accuratezza le mucose delle alte vie aereo-digestive e definire con precisione l'estensione superficiale della malattia. Sono attualmente disponibili diverse tecnologie finalizzate ad implementare le sue potenzialità: telecamera a luce bianca ad alta definizione (high definition, HD), narrow band imaging (NBI), autofluorescenza. Mentre la prima consente una miglior visualizzazione delle mucose, le altre due strumentazioni sono finalizzate a demarcare con maggior precisione i limiti della lesione rispetto al tessuto sano. In particolare, la luce NBI consente di evidenziare la vascolarizzazione superficiale delle mucose e di differenziare quindi l'area sospetta per neoplasia (ipervascolarizzata in maniera anarchica) da quella sana.

È stata dimostrata la superiorità della luce NBI rispetto all'endoscopia HD a luce bianca sia nella diagnosi di natura della lesione sia nella valutazione della sua estensione superficiale ("Narrow Band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients" Piazza et al., 2010;267:409-414, Eur Arch Otorhinolaryngol). Quest'ultimo aspetto è di particolare rilievo, in quanto si configura come irrinunciabile complemento allo studio radiologico, di regola finalizzato alla valutazione dell'estensione in profondità del tumore.

Dunque, la disponibilità di queste strumentazioni aggiuntive alla semplice endoscopia è fortemente raccomandata nei Centri Oncologici poiché esse forniscono informazioni molto preziose per la diagnosi di natura della lesione, la valutazione dei margini mucosi di exeresi (anche intraoperatoria) e il follow-up.

Nel complesso, la valutazione clinica iniziale del paziente è un momento centrale nel processo diagnostico poiché in tale sede si determina in linea di massima il rischio oncologico e si definiscono il timing e la natura del successivo percorso di stadiazione (esami radiologici, biopsia, ulteriori esami in previsione del trattamento ipotizzato).

## CAVO ORALE

### *Sintomi e diagnosi clinica*

La presenza di numerose sottosedie (pavimento orale, lingua mobile, mucosa geniena, palato duro, arcate dentarie e trigono retromolare), strutturalmente diverse e con peculiarità specifiche, determina una variabilità dei sintomi di presentazione e rende complesso il trattamento chirurgico dei tumori di questo distretto.

I tumori di lingua/pavimento orale e guancia si possono presentare come lesioni rilevate/vegetanti o ulcerate/infiltranti, solitamente facilmente sanguinanti; la palpazione è di fondamentale importanza per stimare l'estensione della neoplasia in profondità, parametro che ha assunto una notevole rilevanza nella classificazione AJCC-UICC del 2017 (Cancer Staging Manual 2017). Di solito il pattern infiltrativo è associato ad intenso dolore e dolorabilità; analogamente, è importante ricercare segni di deficit del nervo ipoglosso. Tumori che originano in prossimità delle arcate dentarie possono manifestarsi tramite dolore o instabilità degli elementi dentari; la presenza di parestesie a livello dell'emiarcata dentaria o dell'emilabbro inferiori è suggestiva per infiltrazione del nervo alveolare inferiore.

La stadiazione, la sottosede e soprattutto la profondità di invasione dettano l'approccio chirurgico, le modalità di resezione e quelle ricostruttive.

### *Diagnostica per immagini*

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare indicate nella diagnosi e stadiazione delle neoplasie del cavo orale sono:

- ecografia (US)
- tomografia computerizzata (TC)
- risonanza magnetica (RM)
- <sup>18</sup>F FDG PET, PET/TC
- scintigrafia ossea

In presenza di neoplasia del cavo orale le indagini diagnostiche integrano l'esame clinico e istologico in quanto forniscono informazioni determinanti per la migliore valutazione della estensione loco-regionale e a distanza, indispensabili per la corretta stadiazione clinica della malattia e l'adeguata pianificazione terapeutica.

TC e RM sono metodiche di imaging indicate per la valutazione della estensione locale del tumore primitivo e per lo staging linfonodale e non esiste una chiara evidenza scientifica della superiorità di una delle due metodiche (pochi studi retrospettivi e prospettici di confronto).

Tuttavia, in considerazione della minor suscettibilità della metodica ad artefatti causati da amalgame dentarie, impianti osteointegrati, protesi dentarie fisse, del fatto di non utilizzare radiazioni ionizzanti e della migliore risoluzione di contrasto, la RM, ove possibile, è da considerarsi metodica di prima scelta. La TC è da considerarsi indagine diagnostica alternativa se la RM non è disponibile o è controindicata.

Come in tutte le applicazioni della RM nel campo oncologico testa-collo, il livello qualitativo necessario per ottenere indagini di qualità diagnostica accettabile, difficilmente può essere ottenuto su apparecchi con magneti inferiori a 1,5 Tesla (T).

L'esame RM consente in particolare una valutazione più precisa della estensione di malattia nei tessuti molli e dello spessore di infiltrazione in profondità, è maggiormente sensibile nel riconoscere la presenza e il grado di invasione muscolare e di diffusione perineurale della malattia.

Non esiste chiara evidenza scientifica della superiorità di una delle due metodiche per quanto riguarda la valutazione della presenza e grado di infiltrazione ossea. In linea generale la TC è considerata più accurata nella valutazione della presenza di erosione della corticale ossea mentre la RM è più sensibile nella valutazione della presenza ed estensione di coinvolgimento dell'osso midollare.

Le due metodiche sono equivalenti nella valutazione della presenza di malattia linfonodale.

Per tale valutazione è indispensabile estendere lo studio radiologico dalla base cranica allo stretto toracico superiore.

Nei pazienti con tumori del cavo orale l'US, integrato da fine needle aspiration (FNA), costituisce ausilio diagnostico valido per il corretto staging linfonodale prima del trattamento, utile soprattutto nei casi in cui questo condiziona la strategia terapeutica.

L'utilizzo di sonde lineari di piccole dimensioni ad alta risoluzione è suggerito da alcuni autori per la valutazione preoperatoria delle dimensioni e spessore di infiltrazione di neoplasie del corpo linguale, soprattutto in caso di tumori in stadio iniziale (T1 e T2), difficili da riconoscere con TC e RM.



Non esiste evidenza scientifica di un ruolo diagnostico aggiuntivo della  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC rispetto a TC o RM nella valutazione del tumore primitivo e nella ricerca di metastasi linfonodali in presenza di collo clinicamente N0.

L'esame  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC o l'esame TC del torace, dell'addome e scintigrafia ossea solo per casi indifferenziati se non è fattibile la PE, se  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC non è disponibile, sono indicati nei pazienti in stadio clinico localmente avanzato (stadio III e IV). Alcuni studi retrospettivi e prospettici di confronto documentano infatti maggiore sensibilità della  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC nella diagnosi di metastasi a distanza e tumori sincroni.

Nei pazienti in stadio clinico localmente iniziale è suggerita la esecuzione di esame TC del torace per la ricerca di seconda primitività neoplastica in considerazione dell'elevato rischio correlato al fumo di sigaretta.

## **PROPOSTA PDTA:**

### **Stadiazione loco-regionale:**

*Tutti gli stadi:*

- tumori della lingua, pavimento orale, palato duro: RM esame di I scelta, TC se RM non disponibile o controindicata
- tumori di gengiva, vestibolo orale, trigono retromolare: RM o TC
- US  $\pm$  FNA se dubbio linfonodale che impatta sulla scelta terapeutica

### **Stadiazione a distanza:**

#### ***Neoplasie in stadio localmente iniziale:***

- Suggesta TC torace (forti fumatori)

Neoplasie in stadio localmente avanzato (III e IV):

- $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC esame di I scelta o esame TC del torace, addome + scintigrafia ossea se  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC non disponibile.

### **Acquisizione delle immagini RM – principi generali**

1. Spessore dello strato e risoluzione. La complessa anatomia della regione richiede immagini ad alta risoluzione, pertanto lo spessore di strato non dovrebbe essere

superiore a 3mm. Nello studio dei tumori del cavo orale è consigliabile, se disponibili, l'utilizzo di sequenze che prevedono il campionamento radiale del k spazio (Blade, Propeller, Multivane) al fine di ridurre gli artefatti da movimento. Dopo contrasto è consigliabile l'acquisizione di sequenze 3d GE T1 (Vibe, Lava, Thrive) che consentono di avere voxel sub millimetrici isotropici.

In caso di pazienti poco collaboranti, al fine di ridurre la durata di tali sequenze a parità di range di studio, le dimensioni del voxel possono essere aumentati fino ad 1 mm. Se tali sequenze non sono disponibili, dopo mezzo di contrasto (mdc) è consigliato l'utilizzo di sequenze SE T1 pesate con saturazione del grasso (assiale, coronale e sagittale).

2. Orientamento delle sequenze. La simmetria di lato è fondamentale per una corretta refertazione. Le sezioni assiali e coronali devono essere orientate parallelamente al palato duro. Nel piano sagittale è consigliabile impiegare la falce cerebrale come repere di orientamento.

3. Scelta delle sequenze. Lo studio si compone di una combinazione di sequenze T2 e T1 pesate. È importante poter disporre sempre di sequenze T2 e T1 pesate acquisite sul piano assiale e di almeno una sequenza acquisita nel piano coronale (consigliabile la sequenza T2 per la migliore capacità di valutare i rapporti con le strutture muscolari). L'utilizzo di sequenze acquisite sul piano sagittale è utile in caso di neoplasie del pavimento orale anteriore (valutazione presenza/grado di infiltrazione mandibolare, estensione al ventre linguale), del palato duro (valutazione invasione ossea del palato, fosse nasali, seni mascellari, fessura pterigo-palatina). Dopo contrasto le sequenze 3d GET1 consentono ricostruzioni multiplanari di buona qualità e sono quindi una scelta consigliabile per ridurre i tempi d'esame. L'utilizzo di sequenze pesate in diffusione (DWI) è da considerarsi parte integrante dell'esame RM. Generalmente lo studio DWI è ottenuto con l'impiego di sequenze EPI (Echo-Planar Imaging); recentemente è stato proposto l'impiego alternativo di sequenze TSE (Turbo Spin-Echo) dimostrando una migliore qualità di immagine e minore distorsione delle strutture anatomiche.

4. Estensione dello studio. Piano assiale: il limite craniale è pochi millimetri al di sopra del tetto del seno sfenoidale, quello caudale è il margine inferiore della mandibola per la valutazione del parametro T. Per la valutazione del parametro N è indicata acquisizione assiale estesa dal margine inferiore della mandibola alle clavicole il cui spessore può essere anche superiore a 3 mm (4 mm). Piano coronale: il limite anteriore è pochi mm al davanti del mento, quello posteriore è la giunzione atlo-assiale. Piano sagittale: da seno cavernoso a seno cavernoso.

Ovviamente, il campo di vista è modificato da caso a caso in funzione dell'estensione della malattia.

### Acquisizione delle immagini TC – principi generali

Acquisizione volumetrica a strato sottile ( $\leq 2$  mm), direttamente dopo iniezione endovenosa (ev) di mdc iodato (70-90 ml+40 ml salina, 2 ml/s, ritardo 80 s), e successive retro-ricostruzioni a strato sottile ( $\leq 1$  mm) algoritmo di ricostruzione da tessuti molli e da "osso" (se sospetta infiltrazione mandibola o mascellare superiore). Le immagini assiali devono essere allineate al palato duro e l'acquisizione deve essere estesa dalla base cranica allo stretto toracico superiore (valutazione parametro T e N). L'acquisizione a strato sottile consente l'utilizzo di ricostruzioni multiplanari di buona qualità. In alcune situazioni la esecuzione di manovre "dinamiche" durante la scansione può essere utile: "guance gonfie" in presenza di neoplasie del vestibolo orale e "bocca aperta con estrusione della lingua" in presenza di neoplasie del corpo linguale in caso di artefatti da indurimento del fascio causati da amalgame dentarie.

### *Check-list di refertazione*

(verifica delle direttrici di estensione locale della neoplasia)

### Corpo linguale:

- Anteriore-laterale: fornice gengivale, mandibola (erosione- invasione midollare).
- Mediale: spessore (mm), muscolatura estrinseca (muscolo (m) ioglosso, genioglosso, stiloglosso), linea mediana, emilingua controlaterale.
- Posteriore: base lingua, vallecole glosso-epiglottiche, solco amigdaloglosso, loggia tonsillare.
- Inferiore: spazio sublinguale (ghiandola sublinguale, linfonodi sublinguali), vasi nervo linguale (ev. segni di diffusione perineurale), m. miloioideo.

### Gengiva, vestibolo orale, labbra:

- Anteriore-laterale: cute.
- Mediale: mandibola (erosione, invasione midollare), mascellare superiore, diffusione perineurale (nervo [n] alveolare inferiore tramite forame mentoniero).

- Posteriore: trigono retromolare, spazio masticatorio.

#### Trigono retromolare:

- Laterale: mucosa del vestibolo orale, m. buccinatore, spazio buccale.
- Mediale: pilastro tonsillare, solco amigdaloglosso, base lingua e loggia tonsillare, spazio parafaringeo.
- Anteriore-posteriore: mandibola (erosione- invasione midollare), spazio masticatorio (m. pterigoideo mediale, m. pterigoideo laterale), diffusione perineurale (V3).
- Craniale: mascellare superiore, fessura pterigopalatina (tramite rafe pterigomandibolare), base cranica.

#### Palato duro:

- Anteriore- laterale: processo alveolare mascellare, vestibolo orale.
- Craniale: fossa nasale, seno mascellare, diffusione perineurale (n. palatini), fessura pterigopalatina, base cranica.
- Posteriore: palato molle.

#### Pavimento orale:

- Anteriore- laterale: mandibola (erosione–invasione midollare), diffusione perineurale (n. alveolare inferiore).
- Inferiore: ghiandola (gh) sublinguale, dotto di Warthon, fascio neuro-vascolare linguale, m. miloioideo, spazio sottomandibolare.
- Mediale: linea mediana, pavimento orale controlaterale.
- Posteriore: ventre linguale, muscolatura estrinseca linguale (m. ioglosso, genioglosso).

#### Parametro N:

Esprimere sempre un giudizio sul coinvolgimento linfonodale, indicando dimensioni (asse corto), necrosi, segni di rottura capsulare e rapporti vascolari in particolare l'eventuale infiltrazione dell'arteria carotide interna.

## OROFARINGE

### *Sintomi e diagnosi clinica*

I tumori dell'orofaringe si presentano solitamente con disfagia, sanguinamento dal cavo orale ed intenso dolore (è possibile l'otalgia riferita, specie nei casi con importante coinvolgimento della base linguale). Spesso questi tumori sono diagnosticati in fase avanzata; il coinvolgimento linfonodale è molto frequente (50-70% alla diagnosi, nel 20-30% dei casi bilaterale). Fanno solitamente eccezione a questo corteo sintomatologico i tumori HPV-correlati, che possono essere asintomatici per quanto riguarda la lesione primitiva ma essere associati alla presenza di voluminose adenopatie metastatiche.

L'esame obiettivo deve avvalersi di strumentazione endoscopica (ottiche flessibili o rigide) per poter valutare accuratamente la mucosa; l'utilizzo della bioendoscopia (ad esempio la luce NBI) è fortemente raccomandato. In certi casi (specie nei tumori HPV correlati) è possibile che il tumore primitivo abbia dimensioni minime, nell'ordine di pochi mm; infatti, le sedi più frequenti dove è individuato il tumore primitivo nei casi che esordiscono con una metastasi latero-cervicale sono la base linguale e la tonsilla. In questi casi il contributo della (bio)endoscopia è imprescindibile.

Data la spiccata tendenza di questi tumori alla crescita sottomucosa, è molto importante completare l'obiettività con la palpazione (specie per i tumori della base linguale) in quanto la reale estensione della neoplasia potrebbe essere sottostimata dalla sola ispezione.

La correlazione o meno con l'infezione da HPV definisce due gruppi di pazienti distinti per quanto riguarda epidemiologia, comportamento biologico del tumore, prognosi e, dal 2017, stadiazione TNM. I tumori HPV correlati insorgono solitamente in pazienti giovani, non esposti ai classici fattori di rischio (fumo ed alcool) e dunque con ottimo performance status. Il tumore primitivo è frequentemente di piccole dimensioni, localizzato a livello della tonsilla o base linguale, e associato a metastasi linfonodali cistiche di grosse dimensioni. Al contrario, i tumori HPV negativi insorgono in età più avanzata, sono associati a fumo e/o abuso di alcool, e presentano un pattern di crescita tendenzialmente infiltrativo-ulcerativo (sono spesso T a stadio avanzato).

Quando il tumore coinvolge la parete posteriore dell'orofaringe, deve essere tenuto in considerazione il rischio di metastatizzazione ai linfonodi retrolaterofaringei.

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare indicate nella diagnosi delle neoplasie dell'orofaringe sono:

- US ± FNA
- TC
- RM
- <sup>18</sup>F FDG PET, PET/TC
- scintigrafia ossea

La RM con mdc, se fattibile è sempre la tecnica di scelta nelle neoplasie dell'orofaringe.

La scelta della RM è dettata anche dalla considerazione che tale tecnica è quella maggiormente impiegata nella valutazione della risposta in pazienti sottoposti a trattamenti chemio-radioterapici. La metodica è utilizzata sia per la valutazione del T che di quella linfonodale, riservando l'ecografia con FNAC soprattutto a linfonodi sospetti controlaterali alla sede della lesione, in particolare nella definizione del planning radioterapico. Alcune evidenze preliminari della letteratura hanno dimostrato come l'utilizzo di imaging RM di Diffusione possa essere utile per differenziare i tumori HPV-correlati, caratterizzati da valori di ADC mediamente più bassi.

Tutti i pazienti che hanno controindicazioni alla RM o poco collaboranti (esami limitati da artefatti da movimento) potranno eseguire una TC preferibilmente multi-detettore con mdc.

La PET-TC rappresenta la tecnica di integrazione allo studio RM per la valutazione a distanza soprattutto negli stadi avanzati e nella ricerca del primitivo, clinicamente occulto, in particolare in quei pazienti con citologia su adenopatia per carcinomi squamosi ([SCC] ed HPV positivi; in questi pazienti la lesione può essere di piccole dimensioni, localizzata nella tonsilla palatina, che potrebbe presentare caratteristiche all'imaging morfologico nella norma, o nella base della lingua, dove si potrebbero avere problemi di identificazione nello studio morfologico, per la presenza della tonsilla linguale.

Nei pazienti forti fumatori è utile completare la stadiazione con esame TC con mdc del torace per dimostrare tumori sincroni.

### *Staging*

- RM massiccio facciale-collo con mdc negli stadi I e II, in particolare per neoplasie piccole della base della lingua e della tonsilla palatina suscettibili di chirurgia.

- TC massiccio-facciale-collo con mdc se RM non disponibile e in tutti i casi vi sia una controindicazione alla RM.
- Negli stadi più avanzati III e IV, in previsione di un trattamento chemio-radioterapico RM per la stadiazione loco-regionale e PET-TC per la stadiazione a distanza.

Laddove non vi sia la possibilità di utilizzo della PET-TC, si potrà eseguire una TC del torace e addome ± scintigrafia ossea ad integrazione dello studio RM.

Laddove non sia possibilità di eseguire la RM e la PET-TC si potrà eseguire uno studio massiccio-facciale, collo, torace e addome ± scintigrafia.

Ecografia con FNAC per linfonodi dubbi, soprattutto controlaterali alla sede della lesione.

- Pazienti con linfonodi positivi per SCC al citologico, HPV+ per la ricerca del T, clinicamente occulto, PET-TC come primo esame ed eventuale RM con mdc.
- Pazienti con neoplasia in stadio iniziale (st. I e II), è suggerito esame TC del torace.

#### Acquisizione delle immagini RM – principi generali

1. Apparecchiatura: RM da 1.5 T.
2. Spessore dello strato: lo spessore di strato non dovrebbe essere superiore a 3 mm.
3. Orientamento delle sequenze: dipende dalle sottosedì. Come prima scansione nelle neoplasie della tonsilla palatina è indicato uno studio con un piano coronale (T2); nelle neoplasie della base della lingua o del palato molle è indicata una sequenza sagittale (T2): l'esame potrà essere completato con piani assiali.
4. Scelta delle sequenze: Le sequenze indispensabili sono quelle T2 e T1 pesate in condizioni basali; dopo infusione di mdc quelle T1 con saturazione del grasso (piani assiali, sagittali e coronali) o per chi lo dispone di sequenze volumetriche fat-suppressed. L'utilizzo di DWI è da considerarsi parte integrante dell'esame RM.
5. Piano assiale: il limite craniale deve comprendere la base cranica (valutazione di eventuale diffusione perineurale o invasione del rinofaringe da neoplasia tonsillare) quello caudale è la clavicola; per ovviare ad un campo di vista ampio possono essere utilizzate sequenze T2 a 3 mm per valutare il T e sequenze a 4/5 mm per la valutazione del collo. Ovviamente, il campo di vista è modificato da caso a caso in funzione dell'estensione della malattia.

### Acquisizione delle immagini TC – principi generali

Acquisizione volumetrica a strato sottile ( $\leq 2$  mm), direttamente dopo iniezione ev di mdc iodato (70-90 ml+40 ml salina, 2 ml/s, ritardo 80 s), e successive retro-ricostruzioni a strato sottile ( $\leq 1$  mm) algoritmo di ricostruzione da tessuti molli e da “osso” (se sospetta infiltrazione mandibola o mascellare superiore).

Le immagini assiali devono essere allineate al palato duro e l'acquisizione deve essere estesa dalla base cranica allo stretto toracico superiore (valutazione parametro T e N). L'acquisizione a strato sottile consente l'utilizzo di ricostruzioni multiplanari di buona qualità.

### Refertazione

Fondamentale è indicare le dimensioni.

#### *Check-list di refertazione base lingua*

#### Anteriore

muscolatura estrinseca (genioglosso; stilo-ioglosso) ed intrinseca della lingua;

#### Posteriore

plica glosso-epiglottica; vallecole; epiglottide;

#### Inferiormente

osso ioide; spazio pre-epiglottico; plica ariepiglottica; seno piriforme;

#### Superiormente

tonsilla palatina;

#### Lateralmente

pavimento orale; mandibola

#### *Check-list di refertazione tonsilla, pilastri palatini*

#### Anteriore

solco amigdaloglosso; base lingua



### Posteriore

muscolo costringitore; muscoli pre-vertebrali; fascia prevertebrale

### Inferiormente

base lingua; pavimento orale

### Superiormente

rinofaringe; muscolo pterigoideo laterale; fossa pterigopalatina; cisterna del ganglio di Gasser; seno cavernoso

### Lateralmente

spazio parafaringeo; muscolo pterigoideo mediale; postero-lateralmente spazio vascolare con particolare attenzione alla infiltrazione dell'arteria carotide interna (ACI); antero-lateralmente trigono retromolare e mandibola;

### Medialmente

palato molle ed ugola.

### *Check-list di refertazione palato molle*

#### Anteriore

palato duro

#### Inferiormente

base lingua; pavimento orale

#### Superiormente

rinofaringe; fossa pterigopalatina; cisterna del ganglio di Gasser; seno cavernoso; pavimento del seno mascellare

#### Lateralmente

tonsilla palatina;

#### Medialmente

Ugola.

*Check-list di refertazione parete postero-laterale dell'orofaringe*

**Posteriore**

muscolo costrittore; muscoli pre-vertebrali; fascia prevertebrale

**Laterale**

spazio parafaringeo; postero-lateralmente spazio vascolare (infiltrazione ACI)

**Superiormente**

rinofaringe; base cranica

**Inferiormente**

ipofaringe

Esprimere sempre un giudizio sul coinvolgimento linfonodale, indicando dimensioni (asse corto), necrosi, segni di rottura capsulare e rapporti vascolari, in particolare l'eventuale infiltrazione dell'arteria carotide interna.

## LARINGE

### *Sintomi e diagnosi clinica*

I sintomi di esordio più frequenti del carcinoma laringeo sono disfonia, disfagia, dispnea e odinofagia che non devono mai essere trascurati, specie in pazienti con noti fattori di rischio (fumo, alcool). La presenza di linfonodi cervicali patologici è solitamente tipica di lesioni localmente avanzate e/o a sede sovraglottica. Sintomi quali otalgia riflessa, infezioni polmonari, sintomatologia del cavo orale, insonnia, rialzo degli indici di flogosi possono correlare con un carcinoma laringeo in fase avanzata (Shephard, E. A., et al. 2019).

L'ispezione della laringe non può essere oggi affidata alla sola laringoscopia indiretta con specchietto laringeo, ma richiede l'esecuzione di una fibroscopia transnasale o di un esame endoscopico transorale con ottica rigida a 90°. Per le lesioni in stadio iniziale è auspicabile il ricorso a metodiche di bioendoscopia e alla stroboscopia per ottenere indicazioni più accurate sulla natura della lesione, i margini dell'estensione superficiale, la presenza dell'onda mucosa e lo stato di motilità della laringe. Quando vi sono chiari segni di diffusione in profondità o comunque la lesione interessa aree critiche, come la commissura anteriore e la sottoglottide, è imperativo il ricorso all'imaging (v. capitolo specifico).

### *Diagnostica per immagini*

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare indicate nella diagnosi delle neoplasie della laringe sono:

- US
- TC
- RM
- <sup>18</sup>F FDG PET, PET/TC
- scintigrafia ossea

In presenza di neoplasia della laringe la valutazione radiologica è essenziale per effettuare una corretta stadiazione loco-regionale della lesione, in particolare per valutare lo sviluppo sottomucoso del tumore (infiltrazione delle cartilagini laringee e del tessuto adiposo paraglottico o preepiglottico).

La metodica di imaging indicata in prima istanza per la valutazione dell'estensione locale del tumore primitivo e per lo staging linfonodale è la TC con mdc, in virtù del campo di acquisizione ampio, della scarsa suscettibilità agli artefatti da movimento e della possibilità di completare lo studio con prove funzionali (fonazione e/o manovra di Valsalva).

Per la valutazione della presenza di malattia linfonodale è indispensabile estendere lo studio TC dalla base cranica allo stretto toracico superiore. La TC dual-energy o TC spettrale si basa sul principio per cui da materiali differenti scaturiscono spettri differenti se sottoposti a picchi con differente voltaggio energetico (kVp). Questo consente per esempio di realizzare "mappe dello iodio", in grado di quantificare e visualizzare il mezzo di contrasto iodato accumulato nei tessuti. Alcuni studi hanno dimostrato che la TC dual-energy migliora la valutazione del coinvolgimento neoplastico della cartilagine laringea, in particolare delle cartilagini non ossificate, rispetto alla TC standard.

La disponibilità sul territorio di apparecchiature TC dotate di tale tecnologia è ancora limitata e l'utilizzo non è al momento proponibile nella routine clinica.

Rispetto all'esame TC, la RM è limitata da una maggiore suscettibilità agli artefatti da movimento (deglutizione, respiro e pulsazione vascolare) e da un campo di studio ristretto; tuttavia è caratterizzata da un maggiore dettaglio anatomico e permette un migliore riconoscimento dell'infiltrazione degli spazi paraglottici e dell'infiltrazione cartilaginea, pertanto può essere utilizzata:

- in alternativa alla TC in caso di controindicazioni nei confronti di quest'ultima;
- per una più precisa pianificazione terapeutica, come richiesta nella chirurgia conservativa, in particolare in caso di lesioni del piano glottico.

L'US, integrato da FNA può costituire un ausilio diagnostico per il corretto staging linfonodale prima del trattamento, utile soprattutto nei casi in cui queste condizioni la strategia terapeutica. Benché in alcuni studi sia riportata la possibilità di utilizzo dell'US per lo studio delle strutture laringee anteriori, questa metodica non risulta adeguata al corretto staging tumorale.

Non esiste evidenza scientifica di un ruolo diagnostico aggiuntivo della  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC rispetto a TC o RM nella valutazione del tumore primitivo e nella ricerca di metastasi linfonodali in presenza di collo clinicamente N0.

L'esame  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC o l'esame TC di torace e addome e la scintigrafia ossea se  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC non disponibile, sono indicati nei pazienti in stadio clinico localmente avanzato (stadio III e IV). Alcuni studi retrospettivi e prospettici di confronto documentano infatti maggiore sensibilità della  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC nella diagnosi di metastasi a distanza e tumori sincroni.

Nei pazienti forti fumatori in stadio clinico iniziale è suggerita l'esecuzione di esame TC del torace per la ricerca di seconda primitività neoplastica in considerazione dell'elevato rischio correlato al fumo di sigaretta.

## **PROPOSTA PDTA:**

### **Stadiazione loco-regionale:**

#### ***Tutti gli stadi:***

- TC esame di I scelta
- RM se TC controindicata o se dubbio che impatta sulla scelta terapeutica, in particolare in previsione di trattamento chirurgico conservativo
- US  $\pm$  FNA se dubbio linfonodale che impatta sulla scelta terapeutica

### **Stadiazione a distanza:**

#### ***Neoplasie in stadio localmente iniziale:***

- Suggesta TC torace (forti fumatori)

#### ***Neoplasie in stadio localmente avanzato (III e IV):***

- $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC esame di I scelta o esame TC del torace, addome + scintigrafia ossea se  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC non disponibile.

Acquisizione delle immagini RM – principi generali

1. Spessore dello strato e risoluzione. La complessa anatomia della regione richiede immagini ad alta risoluzione, pertanto lo spessore di strato non dovrebbe essere superiore a 3mm. È consigliabile l'utilizzo di bobine di superficie o, qualora non siano disponibili, bobine di tipo Head-Neck utilizzando FOV di piccole dimensioni (15-18 cm) mirati sulla laringe. L'utilizzo di bobine di superficie consente di aumentare la risoluzione spaziale mantenendo il tempo di scansione entro limiti accettabili, riducendo di conseguenza la possibilità di artefatti da movimento correlati agli atti deglutitori. Nello studio dei tumori della laringe è consigliabile, se disponibili, l'utilizzo di sequenze che prevedono il campionamento radiale del k spazio (Blade, Propeller, Multivane) al fine di ridurre gli artefatti da movimento. Dopo contrasto è consigliabile l'acquisizione di sequenze 3d GE T1 (Vibe, Lava, Thrive) che consentono di avere voxel sub millimetrici isotropici.

In caso di pazienti poco collaboranti, al fine di ridurre la durata di tali sequenze a parità di range di studio, le dimensioni del voxel possono essere aumentati fino ad 1 mm. Se tali sequenze non sono disponibili, dopo mdc è consigliato l'utilizzo di sequenze SE T1 pesate con saturazione del grasso (assiale, coronale e sagittale).

2. Orientamento delle sequenze. La simmetria di lato è fondamentale per una corretta refertazione. Le sezioni assiali e coronali devono essere orientate parallelamente e perpendicolarmente al piano glottico. Nel piano sagittale è consigliabile impiegare la falce cerebrale come repere di orientamento.

3. Scelta delle sequenze. Lo studio si compone di una combinazione di sequenze T2 e T1 pesate. È importante poter disporre sempre di sequenze T2 e T1 pesate acquisite sul piano assiale e di almeno una sequenza acquisita nel piano coronale e una nel piano sagittale (consigliabile la sequenza T2 per la migliore capacità di valutare i rapporti con le strutture muscolari). Dopo contrasto le sequenze 3d GET1 consentono ricostruzioni multiplanari di buona qualità e sono quindi una scelta consigliabile per ridurre i tempi d'esame. L'utilizzo di sequenze assiali pesate in diffusione (DWI) è utile nel delimitare l'estensione locale della lesione tumorale, distinguendo l'infiltrazione neoplastica da una condizione edemigena di tipo reattivo.

4. Estensione dello studio. Piano assiale: per lo studio delle strutture laringee, soprattutto in presenza di lesioni del piano glottico, è consigliabile l'utilizzo di bobine di superficie con campo di visione, Field of View (FOV) ristretti (15-18 cm); in tal caso l'esame deve essere centrato sulla laringe.

È consigliabile completare l'esame con sequenze assiali con spessore e FOV maggiori, estese dalla base cranica allo stretto toracico superiore, per la valutazione del parametro N. Piano coronale: perpendicolare al piano glottico e con limite anteriore pochi mm al davanti della cartilagine tiroidea, quello posteriore alla giunzione atloassiale. Piano sagittale: da carotide comune a carotide comune. Ovviamente, il campo di vista è modificato da caso a caso in funzione dell'estensione della malattia.

### Acquisizione delle immagini TC – principi generali

Acquisizione volumetrica con spessore di fetta  $\leq 2$  mm, direttamente dopo iniezione ev di mdc iodato (70-90 ml+40 ml salina, 2 ml/s, ritardo 80 s), e successive retro-ricostruzioni a strato sottile (0.6-1 mm) con algoritmo di ricostruzione per tessuti molli e per osso. Le immagini assiali ricostruite devono necessariamente essere parallele al piano glottico. L'acquisizione deve essere estesa dalla base cranica allo stretto toracico superiore (valutazione parametri T e N). Si possono inoltre effettuare acquisizioni con i medesimi parametri durante manovre funzionali quali la fonazione o la manovra di Valsalva, utili rispettivamente per valutare meglio corde vocali e spazi paraglottici e l'eventuale infiltrazione dei seni piriformi.

#### *Check-list di refertazione*

##### Piano sovraglottico:

Ventricolo

Falsa corda

Spazio paraglottico superiore

Loggia pre-epiglottica

Base della lingua

Estensione transglottica

##### Piano glottico:

Commissura anteriore

Commissura posteriore

Spazio paraglottico

Spazio paraglottico posteriore (tiro-aritenoideo)

Giunzione crico-aritenoidea

Cartilagine tiroidea (erosione/infiltrazione a tutto spessore)

Estensione sopra o sottoglottica

#### Piano sottoglottico:

Sede (anteriore/laterale dx o sin/posteriore)

Legamento crico-tiroideo

Cartilagine cricoide

Trachea

#### Estensione ipofaringea:

Seni piriformi

Muscoli cricoaritenoidei

Muscolo costrittore inferiore del faringe

Giunzione faringo-esofagea

#### Estensione extralaringea:

Sede

#### Parametro N:

Delfiani

Latero-cervicali (livello/lato)



## IPOFARINGE

### *Sintomi e diagnosi clinica*

Ancor oggi più del 50% dei tumori dell'ipofaringe giungono alla diagnosi in stadio avanzato. La sottosedo più frequentemente interessata è il seno piriforme, mentre più rare sono le lesioni della parete posteriore e della regione retrocricoidea. I sintomi che portano alla diagnosi sono disfagia, odinofagia, disfonia, otalgia riflessa. Frequente (60-80%) è il riscontro alla diagnosi di adenopatie metastatiche. La prognosi severa di questi tumori è correlata alla diagnosi tardiva, alla tendenza alla diffusione locale sottomucosa, all'elevata incidenza di metastasi linfonodali, metastasi a distanza e secondi tumori.

Per quanto riguarda la diagnosi clinica valgono in linea di massima le stesse indicazioni fornite per i tumori della laringe. Per la configurazione anatomica dell'ipofaringe e la possibilità di estensione della neoplasia all'esofago cervicale è indicata la valutazione in laringoscopia diretta in anestesia generale integrata con esofagoscopia rigida.

### *Diagnostica per immagini*

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare indicate nella diagnosi delle neoplasie dell'ipofaringe sono:

- TC
- RM
- <sup>18</sup>F FDG PET, PET/TC
- scintigrafia ossea

L'imaging riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi e stadiazione delle neoplasie dell'ipofaringe, integrando le informazioni in precedenza ottenute attraverso la visita clinica, la fibroendoscopia e la biopsia. Tali neoplasie presentano infatti elevata propensione alla diffusione sottomucosa che spesso non è valutabile clinicamente.

Gli obiettivi della diagnostica per immagini comprendono: l'individuazione della sottosedede di origine del tumore primitivo (seno piriforme, regione retrocricoidea, parete posteriore); la definizione dell'estensione della neoplasia; lo studio dello stato linfonodale; la diagnosi di metastasi a distanza.

Tale valutazione, fondamentale per un corretto management terapeutico, presenta tuttavia alcuni punti critici sostanzialmente rappresentati dalla complessa anatomia della regione faringo-laringea, dal frequente esordio della malattia in fase avanzata, dalla tendenza della neoplasia a diffondere per via sottomucosa e dall'imprescindibile necessità di una ottimale valutazione dei piani adiposi periviscerali.

La TC è considerata la metodica di scelta per lo studio dell'ipofaringe. Essa, infatti, consente l'acquisizione di ampi volumi in tempi molto rapidi (riducendo gli artefatti da respiro e deglutizione) e studi durante manovre dinamiche (manovra del Valsalva) spesso dirimenti nelle più frequenti lesioni del seno piriforme, siano esse iniziali ed a sviluppo sottomucoso o voluminose, in stadio avanzato.

La RM, a causa dei lunghi tempi di acquisizione, presenta frequenti artefatti da movimento e non consente studi dinamici. Essa pertanto è da considerare esame di II scelta, "problem solving" di dubbi diagnostici non risolti alla TC (ad esempio qualora quest'ultima non consenta di escludere il coinvolgimento cartilagineo, l'infiltrazione dei muscoli prevertebrali o dell'esofago cervicale).

Nei tumori localizzati nella sottosedede "parete posteriore", le metodiche di imaging si caratterizzano per una bassa specificità nel diagnosticare l'infiltrazione della fascia prevertebrale: in particolare anche la RM è dotata di elevato valore predittivo negativo nel definire tale infiltrazione, ma di valore predittivo positivo relativamente basso. In questi casi l'esame dovrà essere esteso in senso cranio-caudale dal basicranio osseo allo stretto toracico superiore, data la possibile diffusione sottomucosa della neoplasia.

Per quanto attiene alla valutazione dello stato linfonodale basato sui classici criteri morfologico-dimensionali, le due metodiche sono sostanzialmente equivalenti.

Il rischio di metastasi a distanza (in ordine di frequenza polmone, fegato e ossa) è correlato allo stadio di malattia (> incidenza nei tumori in stadio T4 e con interessamento linfonodale avanzato). La  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC ha un maggior tasso di accuratezza nella diagnosi dei foci metastatici a distanza rispetto alla TC ed è quindi da considerare metodica elettiva, indicata nei pazienti in stadio clinico localmente avanzato (stadio III e IV). Nel caso in cui la  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC non sia disponibile, sono indicati l'esame TC del torace, dell'addome e la scintigrafia ossea.

Nei pazienti in stadio clinico iniziale è suggerito l'esame TC del torace per la ricerca di seconda primitività neoplastica in considerazione dell'elevato rischio correlato al fumo di sigaretta.

#### **PROPOSTA PDTA:**

##### **Stadiazione loco-regionale:**

###### ***Tutti gli stadi:***

- TC con mdc esame di I scelta, RM con mdc esame di II scelta

##### **Stadiazione a distanza:**

###### ***Neoplasie in stadio iniziale:***

- Suggesta TC torace (forti fumatori)

Neoplasie in stadio localmente avanzato (III e IV):

- $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC esame di I scelta o esame TC con mdc del torace, addome + scintigrafia ossea se  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC non disponibile.

##### **Acquisizione delle immagini TC – principi generali**

Lo studio mediante TC dell'ipofaringe (o del complesso laringo-faringeo) presuppone alcuni accorgimenti metodologici obbligatori, da mettersi comunque in opera, prescindendo ove possibile, dal tipo di attrezzatura e quindi dal livello tecnologico disponibile.

1. Acquisizione volumetrica, prima e dopo somministrazione di mdc, estesa dal basicranio osseo sino al giugulo ed ottenuta a strato sottile (< 1 mm) con matrici di ricostruzione dotate di

voxel isotropico; tali peculiarità, oltre ad incrementare significativamente il contenuto informativo della singola sezione di strato, consentono l'ottenimento di ricostruzioni multiplanari di elevata qualità.

2. Acquisizione durante manovra di Valsalva per ottenere un variabile grado di distensione dell'ipofaringe, segnatamente alla pars membranacea dei seni piriformi. Tale artificio diagnostico appare molto utile per dimostrare la normale distensibilità parietale di tali strutture anatomiche che, sovente nel respiro tranquillo, presentano pareti collabite e pertanto non analizzabili in maniera esaustiva.

3. Ricostruzione in post-processing delle immagini, almeno inizialmente, sul piano assiale parallelo al disco C3-C4 (corrispondente al piano delle corde vocali vere). In analogia a quanto avviene nella diagnostica delle lesioni laringee, potrebbe essere indicato lo studio in fonazione, dato il frequente coinvolgimento dell'apparato cordo-cricoaritenoideo. Successivamente, ricostruzioni sul piano coronale e/o sagittale.

4. Valutazione con finestra per tessuti molli. Finestra per osso utile per indagare l'eventuale infiltrazione cartilaginea.

### Acquisizione delle immagini RM – principi generali

Impiego di magneti ad elevata intensità di campo (>1,5 T).

La complessa anatomia della regione richiede immagini ad elevata risoluzione spaziale (matrice >512) con spessore di strato <3mm. Lo studio si compone di una combinazione di sequenze T2, T1 pesate e DWI, acquisite inizialmente sul piano assiale parallelo al disco C3-C4 con estensione dal basicranio al giugulo. In relazione al coinvolgimento delle diverse subsedi è possibile integrare l'acquisizione secondo il piano coronale e/o sagittale.

Dopo contrasto è consigliabile l'acquisizione di sequenze 3D GE T1 pesate (Vibe, Lava, Thrive) che consentono di avere voxel sub-millimetrici isotropici. Se tali sequenze non sono disponibili, dopo mdc è consigliato l'impiego di sequenze TSE T1 pesate con saturazione del grasso.

### *Check-list di refertazione*

Indicare le dimensioni e la/le subsedi coinvolte.

Indicare altresì le vie di diffusione in rapporto alle suddette subsedi.

### *Neoplasie del seno piriforme*

Diffusione craniale: vallecchia glosso-epiglottica con eventuale compartecipazione della base della lingua; plica faringo-epiglottica.

Diffusione mediale: muro faringo-laringeo e plica ariepiglottica; strutture endovestibolari (falsa corda, corda vera; aritenoidi, ventricolo di morgagni); spazio pre-epiglottico. Appare pertanto ovvio come nelle lesioni in stadio avanzato sia estremamente difficile discriminare il carcinoma ad origine ipofaringea da quello primitivamente laringeo.

Diffusione laterale a partenza dalla pars membranosa:

tessuti molli profondi e superficiali del collo; strutture vascolari.

Diffusione laterale a partenza dalla pars cartilaginea:

margine posteriore scudo tiroideo/muscolo costrittore inferiore del faringe.

Diffusione inferiore dall'apice del seno piriforme:

articolazione crico-aritenoidea; piano cordale; spazio crico-tiroideo.

### *Neoplasie della parete posteriore*

Diffusione craniale: orofaringe e rinofaringe

Diffusione caudale: esofago

Diffusione posteriore: muscolo costrittore, fascia prevertebrale, piano muscolare prevertebrale.

Diffusione laterale: logge profonde del collo

### *Neoplasie della regione retrocricoidea*

Diffusione anteriore: cartilagine cricoide e complesso crico-aritenoideo (eventuale paralisi cordale)

Diffusione postero-laterale: apice seno piriforme

Diffusione inferiore: trachea; esofago cervicale.

Esprimere sempre un giudizio diagnostico sul coinvolgimento linfonodale, indicando dimensioni (asse corto), necrosi, segni di rottura capsulare e rapporti vascolari.

## NASO E SENI PARANASALI

### *Sintomi e diagnosi*

I tumori nasosinusal si presentano solitamente con sintomi aspecifici quali ostruzione nasale, rinorrea, epistassi ricorrenti. La loro unilateralità, l'andamento peggiorativo e l'eventuale presenza di altri sintomi maggiormente indicativi di tumore maligno (ad esempio diplopia, parestesie o dolore nevralgico al volto) impongono l'esame endoscopico delle fosse nasali con fibroscopio o ottiche rigide. L'ispezione della fossa nasale deve essere meticolosa ed esaminare i meati (inferiore, medio e superiore), la fessura olfattoria e il recesso sfenoetmoidale. In caso sia individuata una lesione sospetta per neoplasia, è importante programmare lo studio per immagini prima di eseguire la biopsia, al fine di non alterare il quadro a causa di processi emorragici o infiammatori. Allo stesso modo, in caso di evidente sovrainfezione batterica, è indicato un trattamento antibiotico e cortisonico prima dello studio per immagini al fine di facilitare la definizione dei margini della malattia.

### **PROPOSTA PDTA:**

#### **Stadiazione loco-regionale:**

#### ***Tutti gli stadi:***

- tumori dei seni mascellari, cavità nasali e seni etmoidali: RM e/o TC (RM più accurata per distinguere ristagno mucoso da neoplasia, dimostrare l'invasione perineurale, della periorbita e della dura e l'infiltrazione di ossa soprattutto nella componente spongiosa;

TC più accurata nel dimostrare l'infiltrazione di lamine ossee (pareti delle cellule etmoidali) e della corticale ossea (pareti dei mascellari, pavimento cavità nasale).

- US ± FNA se dubbio linfonodale che incide sulla scelta terapeutica

### **Stadiazione a distanza:**

#### ***Neoplasie in stadio localmente iniziale:***

- TC torace (se clinicamente indicato)

#### ***Neoplasie in stadio localmente avanzato (III e IV):***

- <sup>18</sup>F FDG PET/TC esame di I scelta o esame TC del torace, addome + scintigrafia ossea se <sup>18</sup>F FDG PET/TC non disponibile.

### **Acquisizione delle immagini RM – principi generali**

1. Spessore dello strato e risoluzione. Nello studio RM delle neoplasie naso-sinusali lo spessore di strato e la matrice condizionano la risoluzione spaziale dell'indagine, pertanto lo spessore di strato non dovrebbe essere superiore a 3mm. È consigliato, nel caso di scarsa compliance del paziente, l'impiego di sequenze che prevedono il campionamento radiale del k spazio (Blade, Propeller, Multivane) con lo scopo di ridurre gli artefatti da movimento. L'acquisizione di sequenze 3d GE T1 (Vibe, Lava, Thrive) che permettono di ottenere voxel sub millimetrici isotropici consente informazioni aggiuntive attraverso ricostruzioni MPR (Multi Planar Reformatting) e MIP (Maximum Intensity Projection) di spessore variabile.

Le dimensioni del voxel possono essere aumentate fino ad 1 mm nel caso di pazienti poco collaboranti, consentendo di ridurre la durata delle sequenze a parità di range dello studio. In caso di non disponibilità di tali sequenze, dopo somministrazione di contrasto è suggerito l'utilizzo di sequenze SE T1 pesate con saturazione del grasso (assiale, coronale e sagittale).

2. Orientamento delle sequenze. La simmetria di lato è fondamentale per una corretta refertazione. Le sezioni assiali e coronali devono essere orientate parallelamente al palato duro e alle rocche petrose. Nel piano sagittale è consigliabile impiegare la falce cerebrale come repere di orientamento.

3. Scelta delle sequenze. Lo studio si compone di una combinazione di sequenze T2 e T1 pesate nei piani assiale, coronale e sagittale. È importante poter disporre sempre di sequenze T2 e T1 pesate acquisite sui piani assiale e coronale. L'utilizzo di sequenze acquisite nel piano

sagittale è utile in caso di neoplasie dei seni etmoidali, delle fosse nasali e dei seni mascellari per valutare la presenza e il grado di infiltrazione ossea e l'invasione della dura.

Al fine di dimostrare il rapporto della neoplasia con segmenti intracranici intracisternali è consigliabile impiegare sequenze di cisternografia-RM con strati isotropici submillimetrici (3DFT-CISS, DRIVE, FIESTA-c). Dopo iniezione del mezzo di contrasto è indicata l'acquisizione di sequenze 3d GET1 che permettono valide ricostruzioni multiplanari riducendo i tempi d'esame. L'utilizzo di sequenze DWI è da considerarsi integrativo.

4. Estensione dello studio. Piano assiale: il limite craniale è pochi millimetri al di sopra del margine superiore dei seni frontali, quello caudale è alcuni millimetri dal margine inferiore del palato duro per la valutazione del parametro T. Per la valutazione del parametro N è indicata acquisizione assiale estesa dal palato duro alle clavicole il cui spessore può essere anche superiore a 3 mm (4 mm). Piano coronale: il limite anteriore è pochi mm al davanti della cartilagine alare nasale, quello posteriore è la giunzione atloassiale. Piano sagittale: da una branca ascendente della mandibola a quella controlaterale. Ovviamente, il campo di vista è modificato da caso a caso in funzione dell'estensione della malattia.

#### Acquisizione delle immagini TC – principi generali

Acquisizione volumetrica a strato sottile ( $\leq 1$  mm), prima e dopo iniezione endovenosa di mdc iodato (70-90 ml + 40 ml salina, 2 ml/s, ritardo 80 s), algoritmo di ricostruzione da "tessuti molli" e da "osso" (se sospetta infiltrazione ossea).

Le immagini assiali devono essere allineate al palato duro e l'acquisizione deve essere estesa dal margine superiore dei seni frontali ad alcuni millimetri al di sotto del palato duro allo stretto toracico superiore (valutazione parametro T e N). L'acquisizione a strato sottile consente l'utilizzo di ricostruzioni multiplanari di buona qualità.

#### *Check-list di refertazione*

(verifica delle direttrici di estensione locale della neoplasia)

Cavità nasale (verifica delle direttrici di estensione locale della neoplasia):

Antero-craniale: osso nasale (erosione), infiltrazione sottocutanea, cute

Craniale:



- attraverso la fessura olfattoria ➡ pavimento della fossa cranica anteriore (in avanti lamina cribra e crista galli; dietro planum sfenoidale):
  - > erosione ossea, invasione sottoperiostale, invasione transdurale,
  - > invasione del bulbo e/o tratto olfattorio (ipsi/controlaterale),
  - > presenza di invasione cerebrale (ipsi/e controlaterale),
  - > entità dell'estensione laterale dell'alterazione della dura,
  - > presenza di diffusione leptomenigea,
- attraverso le cellule etmoidali anteriori/recesso frontale ➡ seno frontale (invasione, stato delle pareti) Laterale: turbinati inferiore, medio e superiore
- attraverso le cellule etmoidali anteriori/posteriori ➡ parete mediale orbitaria (NB critica l'invasione della metà posteriore),
- parete mediale del seno mascellare (erosione ossea, infiltrazione della cavità),
- dotto nasolacrimale,
- Inferiore: pavimento della fossa nasale (erosione/invasione intra-spongiotica) e palato duro, bordo alveolare
- Posteriore:
  - attraverso la coana ➡ rinofaringe, tuba di Eustachio (infiltrazione, compressione),
  - attraverso la fossa pterigo-palatina ➡ fessure orbitarie inferiore e superiore, fossa infratemporale (spazio masticatorio), lamine e processo pterigoideo (verifica di invasione intra-spongiotica), canale vidiano, forame rotondo, presenza di diffusione perineurale (stato del Cavo di Meckel),
  - attraverso il recesso sfeno-etmoidale ➡ invasione del seno sfenoidale (stato delle pareti, verifica del canale del nervo ottico (e del nervo stesso) e del decorso dell'arteria carotide interna, verifica del tetto (pavimento della sella, e della parete posteriore (clivus),
  - mediale: setto nasale (erosione/infiltrazione con estensione controlaterale)

Labirinto etmoidale (Seni etmoidali):

- Craniale:
- attraverso la fovea etmoidale ➡ fossa cranica anteriore (vedi sopra), invasione del tetto orbitario (e della periorbita o del contenuto orbitario),
- attraverso le cellule etmoidali anteriori/recesso frontale ➡ seno frontale (invasione, stato delle pareti e del setto mediano) verifica delle pareti orbitarie,
- Laterale: parete mediale dell'orbita
- stato della periorbita, infiltrazione trans-periorbita nella metà anteriore e/o posteriore
- verifica del nervo ottico e dell'apice orbitario,
- verifica del sacco lacrimale,
- mediale (e inferiore): cavità nasale, setto e fessura olfattoria,
- Inferiore-laterale: parete mediale del seno mascellare (verifica della cavità e delle altre pareti),
- Posteriore:
- attraverso il recesso sfeno-etmoidale ➡ seno sfenoidale (vedi sopra)
- attraverso la fossa pterigo-palatina ➡ (vedi sopra)

### Seno mascellare:

Anteriore: parete anteriore, invasione transperiostale, stato dei tessuti sottocutanei e della cute, diffusione perineurale (nervo infraorbitario)

Mediale: invasione del turbinato inferiore, invasione della cavità nasale, invasione del labirinto etmoidale ➡ (per le direttrici di ulteriore estensione da questa sede vedi sopra)

Inferiore: invasione del palato duro e/o della cresta alveolare,

Craniale: pavimento e parete mediale orbita

- deformazione contenuta dalla periorbita o invasione trans-periostale (stato del contenuto dell'orbita),
- invasione e diffusione perineurale lungo nervo infraorbitario ➡ V2,
- Posteriore: attraverso la parete posteriore

- 1/3 mediale e lamine pterigoidee ⇒ invasione della fossa pterigopalatina
- > diffusione perineurale: nervi palatini, V2 e Cavo di Meckel,
- > diffusione perineurale: ganglio sfeno-palatino, nervo vidiano ⇒ nervo grande petroso superficiale ⇒ ganglio genicolato,
- > invasione ossea della base del processo pterigoideo (forami vidiano e mascellare),
- > invasione delle fessure orbitarie inferiore (⇒ estensione fossa infratemporale) e superiore (estensione al seno cavernoso e al canale ottico),
- > invasione dei muscoli pterigoidei,
- > superficie laterale ⇒ invasione della fossa infratemporale/spazio masticatorio ⇒ mandibola, spazio parafaringeo, stato dell'arteria carotide interna, della ghiandola parotide, del pavimento della fossa cranica media (grande ala sfenoide) e dei rami di V3 (alveolare inferiore, linguale, auricolo-temporale, forame ovale e Cavo di Meckel).

#### Parametro N:

- Esprimere sempre un giudizio sulla presenza di metastasi linfonodali, indicando dimensioni (asse corto), necrosi, segni di rottura capsulare e rapporti vascolari in particolare l'eventuale infiltrazione dell'arteria carotide interna (area di contatto tumore parete vascolare, presenza di encasement).

## RINOFARINGE

### *Sintomi e diagnosi*

Il tumore del rinofaringe si manifesta solitamente con ostruzione nasale, epistassi, otite media effusiva persistente e non responsiva alle terapie, dolore e adenopatie laterocervicali. Nelle forme più avanzate possono associarsi diplopia (per deficit del VI n. cranico), oftalmoplegia, parestesia-anestesia nei territori del trigemino, chemosi. Il carcinoma rinofaringeo presenta un duplice picco di incidenza, in età pediatrica e alla sesta decade.

La valutazione tramite esame endoscopico con fibre ottiche rigide o flessibili è imprescindibile. La sede di insorgenza più frequente è la fossetta di Rosenmuller.

Un recente studio su 20000 soggetti sani di sesso maschile in un'area endemica per il carcinoma del rinofaringe ha evidenziato l'efficacia della ricerca del EBV DNA nel plasma a scopo di screening. La presenza di EBV DNA nel plasma di soggetti sani ha permesso, con una successiva valutazione endoscopica, di diagnosticare un numero maggiore di casi in fase precoce. (Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2018 Mar 8;378(10):973]. N Engl J Med. 2017;377(6):513-522. doi:10.1056/NEJMoa1701717). Questi pazienti hanno inoltre dimostrato una prognosi migliore. Sviluppi futuri di questa metodica potranno riguardare la risposta ai trattamenti e il monitoraggio di recidive. (Lam WKJ and Chan JYK. Recent advances in the management of nasopharyngeal carcinoma [version 1; peer review: 2 approved] F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1829 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.15066.1>))

Il prelievo biotico può essere eseguito sotto guida endoscopica in anestesia locale; nel caso il paziente sia compliant e senza morbidità rilevanti e l'anatomia delle fosse nasali sia favorevole la procedura può essere eseguita anche in regime ambulatoriale.

I carcinomi rinofaringei in età pediatrica rappresentano circa il 7-18% del totale. Nella maggioranza dei casi si tratta di carcinomi indifferenziati (WHO tipo 3) EBV correlati in stadio avanzato. Le stime di sopravvivenza sono in generale migliori rispetto all'adulto.

Ad un'analisi multivariata risulta che le donne in stato di pre-menopausa presentano una risposta favorevole, statisticamente significativa, ai trattamenti di tutti gli end-point esaminati: disease specific survival (DSS), overall survival (OS), distant metastasis free survival (DMFS), locoregional relapse-free survival (LRFS) (The significant survival advantage of female sex in nasopharyngeal carcinoma: a propensity-matched analysis. P.Y. OuYang, British Journal of Cancer (2015) 112, 1554-1561).

#### *Diagnostica per immagini*

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare che possono avere un ruolo nella diagnosi delle neoplasie del rinofaringe sono:

- RM
- US
- TC
- <sup>18</sup>F FDG PET, PET/TC
- scintigrafia ossea

Considerata la bassa incidenza del carcinoma del rinofaringe nella nostra area geografica, raramente l'imaging viene utilizzato come metodica di screening. Benché evidenze preliminari sembrino evidenziare il potenziale utilizzo della tecnica RM con tecnica DWI-IVIM (diffusion weighted imaging-intravoxel incoherent motion) nella diagnosi differenziale tra iperplasia linfatica benigna e neoplasia early stage, non possono essere considerati sufficienti a raccomandare l'applicazione di questa tecnica (che richiede una post-analisi non banale) nella pratica clinica.

Nel caso di neoplasia del rinofaringe clinicamente accertata le indagini di imaging devono definire l'estensione profonda (sottomucosa) della lesione. Il rinofaringe in posizione mediana e

profonda, conseguentemente le neoplasie che originano da questa sede anatomica hanno possibilità di accrescersi lungo numerose differenti direttrici. Inoltre, le neoplasie rinofaringee hanno elevata propensione ad invadere la base cranica e ad invadere il neurocranio nella fossa cranica media.

Generalmente la RM è considerata tecnica di elezione, superiore alla TC soprattutto nell'identificazione dell'invasione della base cranica, della fossa cranica media e del seno cavernoso. Tuttavia, la mancanza di studi che confrontino le tecniche in modo diretto, fa sì che il livello di evidenza scientifica di questa affermazione sia prevalentemente classificabile come expert opinion (livello IV).

Analogamente, è opinione condivisa che la RM fornisca informazioni più accurate sulla diffusione perineurale (principalmente lungo il n. mascellare, mandibolare o -nello spazio carotideo- lungo i nervi misti). L'impiego della TC dovrebbe essere limitato ai casi in cui sussistano controindicazioni assolute all'esecuzione della RM.

La stadiazione della neoplasia deve includere la valutazione di tutte le stazioni linfonodali del collo, pertanto l'area di studio RM (o TC) deve estendersi dal tetto dello sfenoide (eventualmente ampliando il limite craniale nei casi di invasione intracranica massiva) sino alla base del collo (articolazioni sternoclaveari). Le due metodiche sono equivalenti nella valutazione della presenza di malattia linfonodale.

L'ecografia (eventualmente associata a prelievo FNA) può fornire informazioni integrative dimostrando anomalie strutturali in linfonodi che hanno normali dimensioni, tuttavia ha un ruolo nettamente inferiore alla RM o alla TC nella delineazione dei limiti anatomici del piano di cura.

Non esiste evidenza scientifica di un ruolo diagnostico aggiuntivo della  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC rispetto a TC o RM nella valutazione del tumore primitivo e nella ricerca di metastasi linfonodali in presenza di collo clinicamente N0.

Nei pazienti con malattia in stadio clinico localmente avanzato la stadiazione deve includere la ricerca di metastasi a distanza: in questo ambito, la PET/TC è la metodica più indicata; se non disponibile, può essere sostituita da una combinazione di TC del torace e dell'addome e scintigrafia ossea.

In considerazione della peculiarità della sede sono fortemente consigliate:

- visita oculistica e campo visivo. Schermo di Hesse-Lancaster (suggerito se diplopia a diagnosi), valutazione del film lagrimale

- valutazione endocrinologica (profilo ormonale asse ipotalamo ipofisario)
- ecocolordoppler tronchi sovra-aortici

### Acquisizione delle immagini – principi generali

1. Spessore dello strato e risoluzione. La complessa anatomia della regione richiede immagini ad alta risoluzione, pertanto lo spessore di strato RM non dovrebbe essere superiore a 3mm. La matrice non dovrebbe essere inferiore a 512. Dopo contrasto è consigliabile l'acquisizione di sequenze 3d GE T1 che consentono di avere pixel sub millimetrici.

2. Orientamento delle sequenze RM. La simmetria di lato è fondamentale per una corretta refertazione. Le sezioni assiali e coronali devono essere orientate parallelamente al decorso dei condotti uditivi interni. Nel piano sagittale è consigliabile impiegare la falce cerebrale come repere di orientamento.

3. Scelta delle sequenze RM. Lo studio si compone di una combinazione di sequenze T2 e T1 pesate e DWI. È importante poter disporre di almeno una sequenza acquisita nel piano sagittale per la valutazione del clivus (consigliabile la sequenza T1 precontrasto nella quale è massima la differenza di segnale tra neoplasia e midollare). Generalmente lo studio DWI è ottenuto con l'impiego di sequenze EPI (Echo-Planar Imaging); un recente studio ha proposto l'impiego alternativo di sequenze TSE (Turbo Spin-Echo) dimostrando una migliore qualità di immagine e minore distorsione delle strutture anatomiche. Dopo contrasto le sequenze 3d GET1 consentono ricostruzioni multiplanari di buona qualità e sono quindi una scelta consigliabile per ridurre i tempi d'esame.

Estensione dello studio RM. Piano assiale: il limite craniale è pochi millimetri al di sopra del tetto del seno sfenoidale, quello caudale è il palato duro. Piano coronale: il limite anteriore è la parete anteriore del seno sfenoidale, quello posteriore è la giunzione atlo assiale. Piano sagittale: da seno cavernoso a seno cavernoso. Ovviamente, il campo di vista è modificato da caso a caso in funzione dell'estensione della malattia.

4. Nel caso il paziente sia esaminato con TC è necessario ricordare che il volume deve essere ricostruito con strato sottile (massimo 1mm) sia con algoritmo per tessuti molli che con algoritmo per osso. Le osservazioni al punto 2 si applicano alle ricostruzioni MPR del volume acquisito.

## Refertazione

Per ciascuna possibile direttrice di estensione della neoplasia, sono indicate le strutture anatomiche a rischio di invasione

### *Check-list di refertazione*

Anteriore: coane, etmoide

Posteriore: m. lunghi, spazio carotideo, giunzione atlo-assiale

Caudale: orofaringe, ipofaringe

Craniale: fla, f. ovale, clivus, seno sfenoidale, c. meckel, seno cavernoso

Laterale destra e sinistra: fascia faringobasilare, spazio parafaringeo, spazio masticatorio, f. infratemporale, f. pterigopalatina

### **PROPOSTA PDTA:**

#### **Stadiazione loco-regionale (tutti gli stadi):**

- RM esame di I scelta, TC se RM non disponibile o controindicata
- US ± FNA (valutazione di N), se è elevata la probabilità che l'informazione ottenuta modifichi la scelta terapeutica

#### ***Stadiazione a distanza: (neoplasie in stadio localmente avanzato -III e IV-):***

- <sup>18</sup>F FDG PET/TC; se non disponibile, TC torace e addome + scintigrafia ossea.



## ANATOMIA PATOLOGICA

### Diagnosi

#### *Background*

La diagnosi istologica di tutte le neoplasie testa-collo è cruciale per l'inquadramento prognostico del paziente e per l'impostazione del piano terapeutico.

#### Campo di applicazione

Tutte le lesioni testa-collo di sospetta natura neoplastica alla valutazione clinica.

#### *Requisiti*

#### Tipologia di Prelievo

- Il prelievo bioptico per esame istologico è preferibile all'esame citologico per tutte le lesioni mucose di sospetta natura neoplastica epiteliale.
- Il prelievo agobioptico è sempre preferibile alla citologica agoaspirativa anche per la diagnosi di localizzazioni metastatiche o recidivanti locoregionali o sistemiche. La citologica agoaspirativa può essere considerata limitatamente alle lesioni di sospetta origine dalle ghiandole salivari e per le neoplasie non epiteliali.

#### Modalità di prelievo e processazione dei campioni

- Il campione bioptico/agobioptico deve essere di dimensioni sufficienti per la diagnosi (vedere note).

Qualora possibile, i campioni dovrebbero essere prelevati sia dal centro che dalla periferia della lesione, evitando le aree necrotiche all'esame macroscopico o all'imaging (nel caso di prelievi con ago). Nelle biopsie di lesioni mucose, lo spessore minimo deve consentire di valutare l'eventuale presenza di invasione (3 mm circa). Nelle lesioni macroscopicamente verrucose, è necessario che il prelievo comprenda il tessuto connettivo sottomucoso.

- I dati identificativi del paziente includono nome, cognome, sesso e data di nascita. Sono inoltre richiesti dati clinici (sede, dimensioni e aspetto macroscopico o strumentale della lesione), nome del clinico di riferimento e unità operativa.
- I campioni vengono immediatamente fissati in formalina tamponata al 10% e devono essere consegnati al laboratorio entro 24 ore dal prelievo.
- I campioni vengono fissati in formalina per 12/24 ore, evitando fissazioni troppo brevi e troppo prolungate, che potrebbero interferire con indagini immunoistochimiche e molecolari.
- Per l'esame istologico è impiegata la colorazione con ematossilina ed eosina, su sezioni ottenute ad una sufficiente profondità del blocchetto di paraffina.

L'esame intraoperatorio al congelatore sebbene non raccomandato può essere impiegato per la conferma di adeguatezza del campione in pazienti critici, associato a prelievo contemporaneo di tessuto rappresentativo per esame istologico convenzionale.

### Refertazione

Il referto istopatologico deve rispondere ai requisiti di semplicità e chiarezza e deve necessariamente contenere le seguenti informazioni:

- Adeguatezza o inadeguatezza del prelievo.
- Tipo di prelievo (incisionale od escissionale).
- Presenza o assenza di neoplasia.
- Definizione dell'istotipo e sue varianti, grado di differenziazione dell'area meno differenziata (in funzione delle specificità della sede anatomica, WHO Classification of

Head and Neck Tumors, 4th edition, 2017, AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017).

- Codifica della neoplasia secondo i criteri M-SNOMED e ICD più aggiornati.

#### Informazioni accessorie, se applicabili:

- Presenza di caratteri istopatologici di rilevanza prognostica secondo linee guida.
- Classificazione di eventuali lesioni squamose intraepiteliali/non invasive (WHO Classification of Head and Neck Tumors, 4th edition, 2017).
- Tutte le eventuali situazioni di incertezza diagnostica devono essere dettagliate nel referto e discusse con il gruppo multidisciplinare.
- Note esplicative:
- Criterio di adeguatezza è la possibilità di definire l'istotipo e di una lesione maligna sul materiale inviato.
- Nei tumori di grosse dimensioni le aree superficiali accessibili alla biopsia possono non essere rappresentative del fronte di avanzamento più aggressivo.
- I prelievi biotici non consentono generalmente di definire in maniera affidabile i vari parametri prognostici istopatologici.
- La presenza di displasia o carcinoma in situ deve essere segnalata perché può influenzare la resezione chirurgica.

#### Marcatori biomolecolari

La ricerca di marcatori biomolecolari di risposta alla terapia deve essere eseguita su richiesta del team multidisciplinare/oncologo seguendo le linee guida, i protocolli ed i criteri di inclusione previsti da AIFA per ogni specifico trattamento a target molecolare (a titolo di esempio:

[https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29314\\_22c3\\_pharmDx\\_hnsccl\\_interpretation\\_manual\\_us.pdf](https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29314_22c3_pharmDx_hnsccl_interpretation_manual_us.pdf)).

La determinazione dello stato HPV ed EBV non è indicata al di fuori dei carcinomi di orofaringe e rinofaringe (e relativi secondarismi) e delle metastasi linfonodali a primitività occulta.

### Requisiti strutturali

Per la gestione dei campioni è sufficiente la strumentazione standard dei laboratori di Anatomia Patologica.

### Tempi di refertazione

I tempi di refertazione sono stabiliti a livello istituzionale o regionale. Il tempo massimo raccomandato per la refertazione di un campione biotipico non dovrebbe essere superiore a 7 giorni lavorativi.

### Aspetti sito-specifici riguardanti la diagnosi

#### Orofaringe

In considerazione delle caratteristiche specifiche delle neoplasie squamocellulari dell'orofaringe, è necessario integrare le indicazioni diagnostiche generali necessarie ed accessorie con i seguenti dati:

#### *Marcatore biomolecolari*

Tutti i carcinomi squamocellulari dell'orofaringe devono essere investigati per la presenza di infezione oncogena da papillomavirus umano (HPV), indipendentemente dalla morfologia e dalla sottosede, secondo i criteri codificati da AJCC (AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017) e le linee guida dell'American College of Pathologists (Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(5):559-597. doi:10.5858/arpa.2017-0286-CP).

#### Rinofaringe

In considerazione delle caratteristiche specifiche delle neoplasie del rinofaringe, è necessario integrare le indicazioni diagnostiche generali necessarie ed accessorie con i seguenti dati:

### *Marcatore biomolecolari*

La determinazione molecolare dell'infezione da virus di Epstein Barr (EBV) (mediante ibridazione in situ per EBER) non ha significato prognostico o predittivo al contrario della quantificazione del DNA virale circolante. Ciononostante, è raccomandabile l'esecuzione del test sui campioni bioptici al momento della diagnosi. Alla luce della recente osservazione della presenza di infezione oncogena da HPV in parte dei casi di carcinoma della rinofaringe negativi per EBV, pur con significato prognostico non chiaramente definito, va considerata per ogni caso, nell'ambito del gruppo multidisciplinare, l'opportunità di indagare la presenza di infezione da HPV nel contesto di protocolli di terapia personalizzata.

### *Requisiti strutturali*

La caratterizzazione dell'infezione da EBV deve essere eseguita presso un laboratorio attrezzato per indagini di ibridazione in situ.

### *Tempi di refertazione*

I tempi di refertazione sono stabiliti a livello istituzionale o regionale. Il tempo massimo raccomandato per la refertazione di un campione bioptico non dovrebbe essere superiore a 7 giorni lavorativi. Le indagini molecolari per EBV ed HPV devono essere refertate entro 15 giorni lavorativi.

## L'ESAME ISTOLOGICO DEL CAMPIONE CHIRURGICO

### *Background*

La diagnosi istologica delle le neoplasie testa-collo è cruciale per le decisioni terapeutiche post-chirurgiche ed il follow-up del paziente nel contesto multidisciplinare oncologico.

### *Campo di applicazione*

Tutte le neoplasie testa-collo trattate chirurgicamente.

### *Gestione del campione*

#### Chirurgia

#### **Campione chirurgico per esame definitivo**

- I campioni vengono chiaramente orientati dai chirurghi, con l'uso di aghi, fili di sutura e supporti solidi. Questo aspetto è indispensabile in particolare per i tumori asportati

mediante chirurgia laser transorale e/o mediante tecnica piece-meal, che pervengono in più campioni separati.

- L'orientamento dei campioni ed i reperi utilizzati vengono chiaramente descritti nei documenti di accompagnamento. È di ausilio, ma non obbligatorio, inviare al Patologo una documentazione grafica o fotografica della neoplasia e dei margini resezione, da allegare in copia in cartella clinica.
- Il chirurgo descrive l'estensione anatomica del tumore e specifica i margini critici per la valutazione istopatologica, in particolare nei campioni di resezione piece-meal.

In questi ultimi campioni, può essere utile inviare i margini di resezione come biopsie separate poiché i margini dei campioni contenenti la lesione risultano distorti dal danno termico.

- La modalità di dissezione linfonodale laterocervicale viene specificata dal chirurgo; i livelli dello svuotamento linfonodale sono contrassegnati chiaramente e, se possibile, fissati su supporto o separati dal chirurgo ed inviati in contenitori individuali, contrassegnati correttamente. Il chirurgo inoltre specifica nella documentazione la presenza di strutture laterocervicali di cui è necessario valutare lo stato (vasi, muscoli, nervi, ecc.).
- I campioni vengono immediatamente fissati in formalina tamponata al 10% in un contenitore di dimensioni adeguate (rapporto volume formalina/campione 10/1) e devono essere consegnati al laboratorio entro 24 ore dal prelievo.
- I dati identificativi del paziente includono nome, cognome, sesso e data di nascita. Sono inoltre richiesti dati clinici (sede, dimensioni e aspetto macroscopico o radiologico della lesione, stadio cTNM), nome del chirurgo di riferimento e unità operativa.

### **Campione chirurgico per esame intraoperatorio**

L'esame intraoperatorio al congelatore ha come principale applicazione la valutazione dei margini di resezione. I campioni per esame intraoperatorio devono essere immediatamente consegnati al laboratorio, a fresco. I chirurghi selezionano accuratamente il tessuto da sottoporre ad esame al congelatore, fornendo una precisa descrizione dell'orientamento e della sede del prelievo.

Nel caso (auspicabile) in cui l'intero campione di resezione della neoplasia sia inviato a fresco per la valutazione dei margini, il chirurgo deve segnalare i margini critici e fornire le

informazioni necessarie all'orientamento del campione (S.I, C. (2017). Intraoperative Margin Assessment in Early Oral Squamous Cell Carcinoma. Surgical Pathology Clinics 10(1): 1-14).

### **Esame macroscopico e campionamento del campione chirurgico**

- I campioni vengono fissati in formalina per 24/48 ore.
- L'esame macroscopico comprende: valutazione e accurata descrizione macroscopica del campione, l'identificazione dei margini chirurgici di interesse, e determinazione dell'estensione della lesione in riferimento alla documentazione fornita dai chirurghi (in particolare nel caso di resezione piece-meal)
- Valutazione dei margini chirurgici mediante la marcatura con inchiostri o tempere, distinguendo i margini adiacenti (con colori diversi). Si favorisce la valutazione dei margini con sezioni trasversali a tutto spessore rispetto a prelievi "en face" o "shave". I campioni relativi ai margini delle resezioni piece-meal che vengono inviati separatamente dalla lesione principale sono esaminati in toto, se possibile con sezioni trasversali.
- I campioni chirurgici contenenti strutture ossee richiedono un processo di decalcificazione prima della valutazione istologica completa. È raccomandabile ottenere almeno un prelievo rappresentativo del tessuto neoplastico e dei margini mucosi prima di procedere alla decalcificazione, per evitare la perdita del dettaglio morfologico dovuta alle soluzioni decalcificanti.
- Il campionamento deve consentire di soddisfare tutti i criteri richiesti nel referto (paragrafo seguente). I prelievi documentano:
  - Neoplasia: almeno 1 inclusione/10 mm diametro della neoplasia (documentando la massima profondità di invasione); l'intera lesione se diametro < 10mm e nel caso di resezione piece-meal
  - Margini mucosi e sui tessuti molli; eventuali margini ossei
  - Mucosa non neoplastica, se presente
  - Strutture adiacenti in funzione delle specifiche sottosedì



- Il campionamento dello svuotamento linfonodale deve consentire di soddisfare tutti i criteri richiesti nel referto. Per il campionamento si seguono le indicazioni le linee guida indicate nel successivo paragrafo.

- Il campionamento e l'allestimento del linfonodo sentinella (limitatamente alle neoplasie T1-2 del cavo orale) fa riferimento alle linee guida (<https://www.rcpath.org/resourceLibrary/ataset-for-histopathology-reporting-of-nodal-excisions-and-neck-dissection-specimens-associated-with-head-and-neck-carcinomas-pdf.html>).

### Esame intraoperatorio

- Margini inviati separatamente: è necessaria descrizione e misurazione dei campioni prima del congelamento.

Campioni di resezione in blocco: il campione deve essere misurato e descritto come per i campioni fissati; i margini di interesse segnalati dal chirurgo vengono contrassegnati con marcatori (inchiostri colorati) e prelevati di preferenza con sezioni trasversali a tutto spessore (rispetto a prelievi tangenziali) comprendenti, ove possibile, anche una porzione della neoplasia (S.I, C. (2017). Intraoperative Margin Assessment in Early Oral Squamous Cell Carcinoma. Surgical Pathology Clinics 10(1): 1-14).

### Processazione

Per l'esame istologico è impiegata la colorazione con ematossilina ed eosina, su sezioni ottenute ad una sufficiente profondità del blocchetto di paraffina.

### Refertazione

- Il referto istopatologico risponde ai requisiti di semplicità e chiarezza e soddisfa i criteri indicati nei dataset pubblicati per le specifiche sottosedie e per i linfonodi laterocervicali di seguito riportati e riporta tutti i parametri necessari alla stadiazione TNM della neoplasia in funzione della sottosede anatomica (AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017)
- Il referto istopatologico dell'esame intraoperatorio fornisce le indicazioni (stato dei margini, eventuale conferma di istotipo) richieste dal chirurgo. La distanza del tumore dai margini viene misurata in mm sul preparato istologico.

Tutte le eventuali situazioni di incertezza diagnostica devono essere dettagliate nel referto e discusse con il gruppo multidisciplinare

### Marcatori biomolecolari

La ricerca di marcatori biomolecolari di risposta alla terapia deve essere eseguita su richiesta del team multidisciplinare/oncologo seguendo le linee guida, i protocolli ed i criteri di inclusione previsti da AIFA per ogni specifico trattamento a target molecolare (a titolo di esempio:

[https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29314\\_22c3\\_pharmDx\\_hnsccl\\_interpretation\\_manual\\_us.pdf](https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29314_22c3_pharmDx_hnsccl_interpretation_manual_us.pdf)).

La determinazione dello stato di HPV ed EBV non è indicata al di fuori dei carcinomi di orofaringe e rinofaringe (e relativi secondarismi) e delle metastasi linfonodali a primitività occulta.

### Requisiti strutturali

Per la gestione dei campioni è sufficiente la strumentazione standard dei laboratori di Anatomia Patologica. I laboratori di Anatomia Patologica dovrebbero valutare un numero minimo di campioni di resezione chirurgica otorinolaringoiatrica per anno per assicurare un sufficiente livello di esperienza, tuttavia non esistono raccomandazioni specifiche circa il numero minimo di casi.

### Tempi di refertazione

I tempi di refertazione sono stabiliti a livello istituzionale o regionale. Il tempo massimo raccomandato per la refertazione di un campione operatorio non dovrebbe essere superiore a 10 giorni lavorativi, fatta eccezione dei casi per i quali è necessaria la decalcificazione.

Se il processo di decalcificazione è limitato ad una porzione del campione non sostanziale per la diagnosi, è raccomandabile fornire il referto relativo al materiale decalcificato in maniera differita, per accelerare il processo di refertazione.

Linee guida e datasets per il campionamento e la refertazione dei campioni chirurgici di neoplasie del cavo orale

- <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Head-Neck/Oral-Cavity/ICCR-Oral-v1-Bookmarked.pdf>
- <https://documents.cap.org/protocols/cp-headandneck-lip-oralcavity-17protocol-4001.pdf>
- <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-histopathology-reporting-of-mucosal-malignancies-of-the-oral-cavity.html>

### Linee guida e datasets per il campionamento e la refertazione dei campioni chirurgici di neoplasie dell'orofaringe

- <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Head-Neck/Nasopharynx/ICCR-Nasopharynx-Oropharynx-v1-Bookmarked-guide.pdf>
- <https://documents.cap.org/protocols/cp-headandneck-pharynx-19-4002.pdf>
- [https://www.rcpath.org/resourceLibrary/Dataset for histopathology reporting of mucosal malignancies of the pharynx](https://www.rcpath.org/resourceLibrary/Dataset%20for%20histopathology%20reporting%20of%20mucosal%20malignancies%20of%20the%20pharynx)

### Linee guida e datasets per il campionamento e la refertazione dei campioni chirurgici di neoplasie della laringe

- <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Head-Neck/Larynx/ICCR-Larynx-v1-Bookmarked.pdf>
- <https://documents.cap.org/protocols/cp-headandneck-larynx-17protocol-4001.pdf>
- <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-histopathology-reporting-of-mucosal-malignancies-of-the-larynx.html>

NOTE: Anche se non compreso nei dataset, alla luce di recenti evidenze la valutazione macro e microscopica dell'interessamento neoplastico dello spazio paraglottico posteriore e dell'unità crico-aritenoidea ha rilevanza prognostica e viene espressamente indicata in tutti i campioni di laringectomia parziale o totale comprendenti la regione glottica fino all'aritenoide (Succo G, et al. Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories. Head Neck. 2018;40(9):1897-1908).

### Linee guida e datasets per il campionamento e la refertazione dei campioni chirurgici di neoplasie dell'ipofaringe

- <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Head-Neck/Larynx/ICCR-Larynx-v1-Bookmarked.pdf>
- <https://documents.cap.org/protocols/cp-headandneck-pharynx-19-4002.pdf>

Linee guida e datasets per il campionamento e la refertazione dei campioni chirurgici di neoplasie delle cavità nasali e dei seni paranasali

- <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Head-Neck/Nasal-Cavity/ICCR-Nasal-Cavity-v1-Bookmarked.pdf>
- <https://documents.cap.org/protocols/cp-headandneck-nasalcavity-paranasal-17protocol-4001.pdf>
- <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-histopathology-reporting-of-mucosal-malignancies-of-the-nasal-cavities-and-paranasal-sinuses.html>

Linee guida e datasets per il campionamento e la refertazione dei campioni chirurgici di svuotamento laterocervicale

- <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Head-Neck/Nodal-Excisions/ICCR-Nodal-and-Neck-v1-Bookmarked.pdf>
- <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-histopathology-reporting-of-nodal-excisions-and-neck-dissection-specimens-associated-with-head-and-neck-carcinomas-pdf.html>

## TERAPIE ONCOLOGICHE

### CHIRURGIA

#### *Parte generale*

La regola fondamentale della chirurgia oncologica è l'asportazione del tumore con margini di resezione in tessuto sano e a un'adeguata distanza dal limite macroscopico della malattia. In linea di principio è preferibile l'asportazione en bloc, in modo che durante la resezione la massa neoplastica sia sempre circondata da una cuffia di tessuto sano di adeguato spessore. Tuttavia, in specifiche sedi e per specifiche procedure (microlaringoscopia con laser CO<sub>2</sub>; resezioni endoscopiche di tumori nasosinusal) questo non è sempre possibile; in questi casi, però, è

fondamentale perseguire un disassemblaggio ordinato e razionale del tumore in modo da assicurare comunque un margine di resezione “finale” in tessuto sano e ridurre al minimo il rischio di insemenzamento di cellule neoplastiche.

L'adeguatezza dell'asportazione non deve rispondere unicamente ad un parametro “geometrico” di distanza dal margine tumorale, ma anche a criteri “anatomici” e “biologici”. Infatti, è importante rimuovere (o verificare tramite esami istologici al congelatore) le possibili vie di fuga del tumore, che dipendono essenzialmente dall'anatomia del distretto interessato. Inoltre, l'entità e la modalità della resezione devono essere modulati in base al pattern di crescita preventivabile dall'istologia del tumore (ad esempio, eventuale linfonia, tendenza alla diffusione perineurale o alla crescita sottomucosa/subpericondrale o permeativa dell'osso).

In considerazione del rilevante impatto prognostico negativo della positività dei margini chirurgici, è suggerita, se ritenuta utile, la verifica intraoperatoria degli stessi tramite esame istologico al congelatore. Inoltre, è importante orientare e definire in maniera adeguata i pezzi chirurgici, in modo da delineare con precisione la reale estensione della malattia.

In relazione alla ricaduta estetico-funzionale che frequentemente gli interventi chirurgici hanno nel distretto testa e collo, la fase ricostruttiva/riabilitativa dell'intervento riveste un'importanza comparabile a quella demolitiva. Fondamentalmente gli obiettivi da perseguire devono essere la riabilitazione della funzione e la restituzione di un profilo morfologico ed estetico accettabile.

Nonostante la fase demolitiva debba perseguire i criteri di radicalità oncologica e non debba essere limitata da “necessità” ricostruttive, sono di fondamentale importanza una progettazione preoperatoria approfondita dell'intervento e un coordinamento efficace tra le due équipes in modo da ottimizzare il successo di entrambi gli aspetti della procedura.

Varie opzioni ricostruttive sono disponibili, di differente complessità e con diverse indicazioni: protesi otturatorie o fonatorie, lembi peduncolati (deltopettorale, di muscolo temporale, gran pettorale, gran dorsale, ecc.) e rivascolarizzati (osteo-mio-fasciocutanei secondo le esigenze [fibula, scapola, anterolaterale di coscia, radiale, gran dorsale, retto dell'addome, cresta iliaca ecc.]). La scelta tra di esse deve rappresentare il compromesso ottimale tra riabilitazione estetico-funzionale e complessità chirurgica, valutando sempre con attenzione le condizioni cliniche, le aspettative e le motivazioni del paziente stesso.

L'adeguatezza della strumentazione disponibile è un prerequisito imprescindibile per eseguire un intervento chirurgico efficace e in massima sicurezza per il paziente. Negli ultimi

anni si sono affermati anche in campo oncologico approcci “mini-invasivi” (microlaringoscopia con laser CO<sub>2</sub>, chirurgia endoscopica transnasale) che richiedono una notevole esperienza chirurgica e tecnologia dedicata.

È assolutamente da proscrivere l’“avventurarsi” in queste procedure senza disporre di adeguate abilità e risorse tecnologiche in quanto è reale il rischio di peggiorare drammaticamente la prognosi del paziente; è piuttosto doveroso indirizzare il paziente in Centri di comprovata esperienza.

### *Profilassi antibiotica perioperatoria nella chirurgia oncologica cervico-cefalica*

#### 1. Rischio di infezione del sito chirurgico

L’obiettivo primario della profilassi antibiotica perioperatoria è la riduzione dell’incidenza di infezione del sito chirurgico.

I fattori principali che determinano la probabilità di tale infezione sono i seguenti:1-4

- La classe dell’intervento (pulito, pulito-contaminato, contaminato, sporco)
- La presenza di malattie concomitanti
- La durata della degenza preoperatoria
- L’esecuzione di un intervento di chirurgia maggiore
- L’esecuzione di una chirurgia di salvataggio
- La durata dell’intervento
- L’impianto di materiale protesico
- L’esecuzione di una tracheotomia

La classificazione degli interventi chirurgici in base al grado di contaminazione batterica comprende le seguenti classi:

- Intervento pulito: intervento nel quale non si riscontra alcun processo flogistico, nel quale la continuità della mucosa non viene violata e nel quale non si verifica alcuna violazione delle regole di asepsi in sala operatoria.
- Intervento pulito-contaminato: intervento nel quale la continuità della mucosa viene interrotta, senza fuoriuscita di materiale nel sito chirurgico.

- Intervento contaminato: intervento durante il quale si identificano segni di flogosi acuta (senza materiale purulento) o in cui vi sia una evidente contaminazione da parte di materiale proveniente da un viscere cavo la cui mucosa sia stata violata.
- Intervento sporco: intervento durante il quale si identifica materiale purulento o su un viscere cavo perforato.

La presenza di malattie concomitanti viene classificata in base alla scala dell'American Society of Anesthesiologists (ASA). È stato dimostrato che pazienti con classe ASA>2 hanno un rischio significativamente aumentato di contrarre un'infezione del sito chirurgico.

Se la durata della degenza preoperatoria supera le 48 ore i tegumenti del paziente vengono colonizzati da germi nosocomiali multiresistenti. La contaminazione della ferita chirurgica da parte di tali germi favorisce l'insorgenza di infezione del sito chirurgico e ne rende più complesso il trattamento.

L'esecuzione di un intervento di chirurgia maggiore implica una demolizione chirurgica di notevole entità, che a sua volta determina un'aumentata quantità di tessuto esposto ad un rischio infettivo rispetto agli interventi di chirurgia minore.

L'esecuzione di una chirurgia di salvataggio implica un precedente trattamento radioterapico o radiochemioterapico, in grado di alterare la vascolarizzazione dei tessuti e renderli maggiormente proni allo sviluppo di un'infezione del sito chirurgico.

La durata dell'intervento è correlata in modo diretto al rischio di infezione della ferita chirurgica. In particolare, sono considerati maggiormente a rischio gli interventi con durata superiore al 75° percentile per categoria di intervento. Riguardo agli interventi di chirurgia oncologica nel distretto cervico-cefalico, sulla base dei dati della National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) del 2002, il cut point al 75° percentile è di 7 ore.

L'impianto di materiale protesico aumenta il rischio di infezione poiché riduce le difese dell'ospite, rendendolo suscettibile ad una carica batterica inferiore rispetto a quella in grado di determinare un'infezione in un soggetto normale.

L'esecuzione di una tracheotomia determina una costante comunicazione tracheo-cutanea, che permette a microbi commensali o patogeni di raggiungere il sito chirurgico evitando il filtro costituito dalla porzione prossimale delle vie aerodigestive superiori.

## 2. Raccomandazioni di profilassi antibiotica perioperatoria



Per gli interventi puliti è raccomandata una profilassi antibiotica nelle sole condizioni in cui l'eventuale complicanza postoperatoria metta a rischio la vita del paziente. In particolare, la profilassi antibiotica va effettuata in pazienti ad alto rischio di endocardite (portatori di protesi valvolare, pregressa endocardite infettiva, cardiopatia cianogena congenita complessa o shunt chirurgico polmonare o sistemico) e valutata caso per caso in pazienti a rischio moderato (portatori di prolasso mitralico con rigurgito, cardiomiopatia ipertrofica, difetti valvolari acquisiti, malformazioni cardiache) (livello di prova di efficacia: VI; livello di raccomandazione: D).

Negli interventi puliti-contaminati e contaminati è raccomandata una profilassi antibiotica (livello di prova di efficacia: I; livello di raccomandazione: A).

Negli interventi sporchi è raccomandato un trattamento antibiotico a scopo terapeutico (anziché profilattico).

La maggior parte degli interventi di chirurgia oncologica cervico-cefalica ricade nelle categorie di chirurgia pulita-contaminata o contaminata.

### *2.1. Profilassi antibiotica*

I dati disponibili in letteratura inerenti la profilassi antibiotica nella chirurgia pulita-contaminata e contaminata mostrano un odds ratio di 0,19 del rischio di infezione nei pazienti sottoposti a profilassi rispetto ai pazienti non sottoposti a profilassi. In questa categoria, il numero di pazienti da trattare per evitare un evento infettivo è pari a 3.

Gli schemi di profilassi antibiotica raccomandati in letteratura per la chirurgia oncologica cervico-cefalica sono i seguenti (livello di prova di efficacia: I):

- Clindamicina/gentamicina 600 mg/1,7 mg/kg 3 volte al giorno per 1 giorno.
- Cefoperazone 2 g ogni 8 ore per 1 giorno.
- Cefotaxime 2 g ogni 8 ore per 1 giorno.
- Cefazolina 2 g ogni 8 ore per 1 giorno.
- Clindamicina 600 mg ogni 8 ore per 1 giorno
- Ampicillina/sulbactam 1,5 g ogni 6 ore per 1 giorno.

La somministrazione dell'antibiotico deve avvenire per via endovenosa immediatamente prima dell'incisione cutanea o comunque nei 30-60 minuti precedenti l'inizio dell'intervento chirurgico (livello di prova di efficacia: I; livello di raccomandazione: A).

Negli interventi di lunga durata va somministrata una dose intraoperatoria se la durata dell'intervento supera il doppio dell'emivita dell'antibiotico utilizzato (in genere usando il cut-off di 3 ore), se è avvenuta una perdita ematica superiore ai 1,5 litri o se è avvenuta un'emodiluizione oltre i 15 mL/kg (livello di prova di efficacia: IV; livello di raccomandazione: B). La profilassi antibiotica perioperatoria non deve essere protratta oltre le 24 ore. Tuttavia, una recente meta-analisi ha messo in discussione questa conclusione, dimostrando che il prolungamento della profilassi con ampicillina/sulbactam a 48 ore dopo l'intervento è un fattore indipendentemente associato alla riduzione di insorgenza di infezioni del sito chirurgico (odds ratio: 0,28).

### *2.2. Prolungamento e implementazione della profilassi antibiotica*

La scelta di prolungare l'antibiotico-profilassi oltre le 24 ore può essere giustificata dalla presenza di fattori che aumentano il rischio di infezione (ASA>2, durata dell'intervento>75° percentile, esecuzione di chirurgia maggiore e/o tracheotomia, chirurgia di salvataggio). In pazienti non sottoposti a chirurgia maggiore, tracheotomia o chirurgia di salvataggio, la durata della profilassi antibiotica non deve eccedere i 7 giorni. Pur in assenza di evidenze, alcuni Autori suggeriscono il prolungamento della somministrazione di antibiotici sino alla completa guarigione della ferita in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia di salvataggio (sino anche a 6 settimane), con almeno 3 giorni di somministrazione endovenosa dopo l'intervento. Data l'associazione eziologica dimostrata tra infezione da parte di *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) e insorgenza di fistola faringo-cutanea, alcuni autori suggeriscono di implementare la profilassi con antibiotici anti-MRSA (e.g. vancomicina, teicoplanina) in pazienti sottoposti a laringectomia totale di salvataggio.

### *2.3. Terapia antibiotica nella chirurgia sporca*

In caso di chirurgia sporca, il trattamento antibiotico va effettuato a scopo terapeutico, con dosaggio analogo a quello profilattico e durata minima di 5 giorni.

#### *2.4. Profilassi antibiotica negli interventi con ricostruzione mediante lembi liberi*

Uno studio recente ha dimostrato che negli interventi di ricostruzione mediante lembi liberi dopo ampie demolizioni del distretto cervico-cefalico è preferibile la profilassi con ampicillina/sulbactam rispetto a quella con clindamicina. La profilassi con clindamicina, inoltre, è stata recentemente associata ad un incremento di incidenza di infezione del sito chirurgico in pazienti sottoposti a ricostruzione mediante lembi liberi.

#### **Cavo orale**

##### *Raccomandazioni e requisiti specifici*

- **Trattamento del tumore primitivo**
- Estensione superficiale e profonda del tumore devono essere accuratamente definite. Per quanto riguarda la prima è raccomandato il ricorso a metodiche di bioendoscopia (es. NBI), mentre per la seconda è obbligatorio l'impiego di RM (preferibile) o TC.
- Prima dell'intervento il paziente deve essere sottoposto ad una valutazione odontoiatrica per ottimizzare l'igiene del cavo orale e valutare la necessità di trattamenti specifici prima o durante l'intervento chirurgico stesso.
- Per le lesioni che sono a contatto con la mandibola o il mascellare è necessario definire il grado di interessamento dell'osso. È importante, specie nei casi in cui sia indicata una mandibulectomia marginale, accertare l'altezza della mandibola per definire eventuali necessità ricostruttive.
- Nella scelta della tecnica di resezione del tumore, specie quando la lesione coinvolge la lingua mobile, il chirurgo dovrà cercare di ottimizzare il risultato funzionale. In questo senso, vanno evitate modalità di asportazione che determinino una anchilosi della lingua residua.
- La resezione del tumore primitivo va effettuata mantenendo un margine di 1-1,5 cm attorno al tumore. La stima dei margini del tumore tiene conto dell'obiettività intraoperatoria, del reperto palpatorio e del dato radiologico.
- Nonostante non sia supportata da evidenza scientifica definitiva a riguardo, alcuni autori suggeriscono di approcciare i tumori della lingua, quando la profondità dell'infiltrazione (depth of infiltration, DOI) supera i 10 mm, con una resezione compartimentale (emiglossopelvectomia) con ricostruzione tramite lembo rivascolarizzato. In questi casi si

raccomanda di utilizzare una tecnica pull-through ed evitare una mandibulotomia/labiotomia, al fine di eliminare la rilevante morbidità ad esse associata.

- In caso di infiltrazione mandibolare è indicata l'esecuzione di una mandibulectomia (marginale in caso di interessamento della sola corticale, segmentaria in caso di coinvolgimento della midollare). In caso di infiltrazione del palato duro o processo alveolare del mascellare, è indicata una maxillectomia inferiore.
- Una volta asportato, il pezzo operatorio va attentamente valutato. In caso di dubbi sulla radicalità, è indispensabile procedere a prelievi bioptici per esami istologici in estemporanea; è consigliabile marcare opportunamente la sede del prelievo, ad esempio con un punto o una clip. In caso di positività, è necessario procedere ad allargamento dei margini e nuova verifica in estemporanea.
- In caso di asportazioni di lesioni superficiali per via transorale, è possibile suturare il difetto, lasciarlo cruento per una guarigione di seconda intenzione o ricorrere a lembi pedunculati locali, ad innesti dermoepidermici o di materiali eterologhi (a seconda della sede e dimensione del difetto). Sebbene in mancanza di evidenza scientifica definitiva, la ricostruzione dei tessuti molli è consigliata dopo ampie resezioni; l'opzione ottimale è un lembo rivascolarizzato fascio-cutaneo (avambraccio, anterolaterale di coscia). Lembi muscolari (es. retto dell'addome) sono indicati solo in caso di glossectomia totale.
- Per ricostruire il tessuto osseo sono disponibili diverse opzioni a seconda del difetto. Difetti mandibolari di tipo segmentario anteriori richiedono necessariamente una ricostruzione con lembo osseo rivascolarizzato (es. fibula), mentre per i difetti laterali sono ipotizzabili anche scelte alternative, in relazione all'età e alle comorbidità del paziente (es. placca in titanio e lembo fasciocutaneo). Nei casi di resezione della porzione inferiore del mascellare, diverse alternative possono essere prese in considerazione: otturatore, ricostruzione con lembo di muscolo temporale, lembo rivascolarizzato (fasciocutaneo, osseo) o pedunculato. È importante discutere con il paziente vantaggi e rischi di ciascuna opzione e cercare di calibrare la complessità della ricostruzione in base alle esigenze e motivazioni del paziente stesso. Nel caso si opti per un otturatore, questo deve essere preventivamente allestito, in modo da posizionarlo al termine dell'intervento.
- La descrizione dell'intervento chirurgico deve riportare in dettaglio tutti i tempi chirurgici, le informazioni rilevanti sull'estensione anatomica del tumore primitivo, sulla eventuale

presenza e distribuzione per livelli di linfonodi macroscopicamente patologici e sulla presenza di eventuali margini a rischio per la vicinanza con il tumore, e di strutture anatomiche del collo macroscopicamente interessate dalla neoplasia.

- La tracheotomia va effettuata in tutti i casi in cui si effettua una ricostruzione, con eccezione di resezione del palato con ricostruzione microvascolare, dove può essere evitata, e quando è prevedibile la possibile comparsa di emorragia o edema che possano portare alla difficoltà respiratoria. In casi borderline, per una maggiore sicurezza ed evitare nel contempo la morbidità di una tracheotomia, è possibile ricorrere ad una pretracheotomia, procedura nella quale la trachea viene esposta ed un punto viene fissato alla sua parete anteriore e fatto uscire dall'incisione cutanea. In caso di emergenza, la trachea risulta quindi facilmente accessibile.
  - La cuffiatura della cannula è consigliabile nelle prime 24 ore in relazione alla sottosede del tumore ed alla tipologia della ricostruzione. La scelta deve basarsi sull'esperienza del chirurgo e sulle condizioni specifiche del paziente in ogni singolo caso. Lo svezamento (passaggio ad una cannula di diametro più piccolo e rimozione) dovrebbe essere eseguito nel minor tempo possibile ma sempre in relazione alle necessità di ogni singolo caso (decorso post-operatorio, condizioni generali del paziente, sottosede del tumore e tipologia di ricostruzione).
  - La ripresa dell'alimentazione per os avviene con il supporto di un/a logopedista in un tempo variabile tra la 3-4 e la 7-8 giornata post-operatoria, in relazione all'estensione della resezione.
- **Trattamento di N**
  - In assenza di metastasi linfonodali clinicamente evidenti (cN0), è possibile perseguire una politica di vigile attesa se la DOI è inferiore ai 2 mm, mentre è indicato uno svuotamento linfonodale elettivo (livelli I-III oppure I-IV per T della lingua) se la DOI è maggiore ai 4mm. Per tumori con profondità di infiltrazione compresa tra 2 e 4 mm la scelta dipende dalla sede e dalle caratteristiche istopatologiche del tumore. Tuttavia, anche nei pazienti a basso rischio una politica di vigile attesa deve essere proposta solo quando è ragionevole attendersi un'adeguata compliance del paziente ad uno stretto schema di follow-up.

- In caso sia necessario accedere a vasi del collo a fini ricostruttivi, uno svuotamento elettivo è sempre indicato.
- In caso di lesione mediana (es. pavimento orale anteriore) o che oltrepassi la linea mediana, lo svuotamento elettivo deve essere seguito bilateralmente. In presenza di metastasi linfonodali clinicamente evidenti (cN+), è indicato uno svuotamento radicale modificato (livelli I-V). L'eventuale sacrificio di strutture adiacenti alle adenopatie (vena giugulare interna, muscolo sternocleidomastoideo, nervi del collo) è giustificato solo quando esse sono direttamente infiltrate dal tumore stesso.

## Orofaringe

### *Raccomandazioni e requisiti specifici*

- **Trattamento del tumore primitivo**
- La scelta dell'approccio chirurgico dipende precipuamente dalla sede ed estensione del tumore primitivo.
- La via di approccio transorale deve essere riservata a casi precoci (T1-T2 e T3 selezionati); le principali controindicazioni sono la massiva infiltrazione degli spazi parafaringeo e masticatorio, l'estensione al pavimento orale, l'interessamento della mandibola, l'infiltrazione in profondità oltre 1 cm della base linguale.
- La via transmandibolare (con mandibulotomia paramediana se la mandibola non è coinvolta, con mandibulectomia in caso di infiltrazione ossea) consente una migliore esposizione della regione ed è preferibile negli stadi localmente avanzati.
- La resezione deve essere condotta ad almeno 1,5-2 cm dal margine macroscopico del tumore.
- È fondamentale richiedere, ove necessario, una valutazione odontoiatrica per eventuale bonifica dentaria (da eseguire prima o contestualmente all'intervento chirurgico).
- In caso di approccio transmandibolare, la tracheotomia va sempre effettuata. Nelle resezioni transorali, l'indicazione dipende dall'estensione e sede dell'asportazione. Nei casi borderline, è possibile eseguire una pretracheotomia (si eseguono tutti i passaggi preparatori della tracheotomia con esposizione della parete tracheale anteriore, a cui viene fissato un punto che è poi fatto passare attraverso l'incisione cutanea, che è suturata a punti staccati).

- La chirurgia transorale può essere effettuata sotto visione diretta, avvalendosi del microscopio con laser CO<sub>2</sub> (TOLS) o del robot (TORS).
- La chirurgia transorale robotica è valida sia per lesioni primitive sia per recidive dopo radio(chemio)terapia. In caso di trattamento primario, la TORS è indicata per tumori in stadio precoce (cT1-T2) ed in selezionati tumori avanzati (in questi casi è di fondamentale importanza una discussione nel GMD per una valutazione globale ed una pianificazione congiunta del progetto terapeutico). Per quanto riguarda le recidive, è indicata per tumori inferiori al T3. Ulteriori criteri da tenere in considerazione sono l'assenza di coinvolgimento osseo, l'estensione limitata (<1cm) oltre la V linguale, la possibilità di risparmiare almeno un'arteria linguale. Generalmente è consigliabile legare l'arteria linguale omolaterale alla lesione per facilitare la resezione (minor sanguinamento) e ridurre il rischio di emorragia intra e postoperatoria. Nei casi limite è importante informare il paziente della possibilità di un passaggio intraoperatorio ad un approccio transmandibolare classico.
- È di fondamentale importanza la valutazione intraoperatoria in estemporanea dei margini di resezione. All'esame istologico definitivo i margini di resezione sono considerati negativi se cadono ad almeno 5 mm dal tumore.
- In caso di coinvolgimento della mandibola, è indicata una mandibulectomia marginale quando è interessata la sola corticale, mentre è necessaria una mandibulectomia segmentaria se la midollare è infiltrata.
- In caso di accesso transorale, non è necessaria alcuna ricostruzione e il campo di resezione viene fatto guarire di seconda intenzione. È raccomandata un'adeguata terapia antalgica. Il digiuno per os è mantenuto per qualche giorno e la ripresa dell'alimentazione avviene gradualmente tra la terza e settima giornata; se parte della base linguale è coinvolta nella resezione, è consigliabile l'assistenza di un/a logopedista per impostare la rieducazione deglutitoria.
- Nel caso in cui l'asportazione esiti in un'ampia comunicazione faringo-cervicale, è indispensabile la ricostruzione del difetto tramite lembo pedunculato o fasciocutaneo rivascolarizzato (di avambraccio o antero-laterale di coscia).
- Il trattamento chirurgico di tumori del palato molle determina esiti funzionali spesso insoddisfacenti (rinolalia aperta posteriore, incompetenza palatale con reflusso

oronasale). In caso di resezioni ampie e a tutto spessore, è necessaria la ricostruzione con lembo libero fasciocutaneo.

- È obbligatorio definire lo stato di HPV del tumore. Tuttavia, allo stato attuale non esistono linee guida validate che giustificano un diverso atteggiamento terapeutico a seconda dello stato di HPV. Sono in corso trial clinici per indagare una de-intensificazione della terapia nei tumori HPV positivi (che sono associati a maggior chemio-radiosensibilità e prognosi migliore).

- **Trattamento di N**

- Dato l'alto rischio di metastasi linfonodali, lo svuotamento elettivo del collo è sempre indicato quando il tumore primitivo è trattato chirurgicamente. La dissezione deve comprendere i livelli II-III-IV omolaterali (in caso di lesione lateralizzata) o bilaterali (in caso il tumore oltrepassa la linea mediana). Il I livello è a rischio quando il tumore si estende alla lingua mobile, pavimento orale o infiltra in profondità la base linguale; in caso di tumori della parete laterale o posteriore dell'orofaringe può essere risparmiato.
- In caso di evidenza clinica di metastasi linfonodali, è indicato uno svuotamento dei livelli I-V) con eventuale sacrificio di strutture non linfonodali se infiltrate dalla malattia. In caso di asportazione del muscolo sternocleidomastoideo, deve essere valutata la possibilità di una procedura ricostruttiva (lembo di grande pettorale o lembo libero).
- In caso di recidiva linfonodale isolata dopo trattamento (chemio)radioterapico, è indicato lo svuotamento del livello sede di malattia e di quelli limitrofi (svuotamento superselettivo o selettivo).

## Laringe

### *Raccomandazioni e requisiti specifici*

- **Trattamento del tumore primitivo**
- La descrizione dell'intervento chirurgico deve riportare in dettaglio tutti i tempi chirurgici, le informazioni rilevanti sull'estensione anatomica del tumore primitivo, sulla eventuale presenza e distribuzione per livelli di linfonodi macroscopicamente patologici e sulla presenza di eventuali margini a rischio per la vicinanza con il tumore, e di strutture anatomiche del collo macroscopicamente interessate dalla neoplasia.



- Nelle lesioni glottiche e sovraglottiche in stadio iniziale (precancerosi, Tis, T1) si può procedere direttamente alla biopsia escissionale nelle condizioni in cui è possibile studiare il paziente con metodiche di bioendoscopia (NBI, Spies, Autofluorescenza o simili). In alternativa, si effettua un prelievo bioptico in anestesia locale con l'ausilio di un fibroscopio transnasale con canale operativo, di ottica rigida a 70° o 90° per via transorale o in anestesia generale. In caso di lesioni a rischio di sanguinamento o di vie respiratorie "borderline", il prelievo in anestesia generale può avvalersi di valutazione estemporanea al congelatore seguita da trattamento consensuale nello stesso tempo chirurgico.
- Si raccomanda che i prelievi bioptici siano effettuati in modo preciso, indicando la/e sede/i in cui vengono effettuati ed evitando manovre di "pelage" o "stripping" mucosale della corda, che comportano una morbilità paragonabile alla cordectomia a scopo terapeutico, alterano l'obiettività e rendono più complesso ed invalidante il successivo trattamento.
- Nelle lesioni glottiche e sovraglottiche in stadio intermedio/avanzato (T2-T4), il prelievo bioptico deve essere effettuato prima del trattamento definitivo con le modalità già descritte per le lesioni in stadio iniziale.
- Nel caso in cui ci si orienti per un trattamento transorale, va valutata l'eventuale presenza di fattori anatomici che rendano difficoltosa l'esposizione mediante strumenti di valutazione ambulatoriale preoperatoria come il Laryngoscore (Piazza et al, "Preoperative clinical predictors of difficult laryngeal exposure for microlaryngoscopy: the Laryngoscore" Laryngoscope, 124:2561-2567, 2014). Qualora l'esposizione sia dubbia o l'estensione della neoplasia "borderline" per il trattamento transorale, il paziente deve essere preparato all'eventuale conversione intraoperatoria della procedura da transorale a cielo aperto, pur rimanendo nell'ambito della chirurgia conservativa.
- Ogni intervento di chirurgia laringea (transorale, a cielo aperto conservativo o demolitivo) deve essere preceduto da un'adeguata valutazione multiprospettica intraoperatoria con ottiche rigide a 0° ed angolate, idealmente in associazione a bioendoscopia, per valutare con precisione l'estensione dell'exeresi.
- La chirurgia transorale delle lesioni intraepiteliali glottiche può essere eseguita anche con strumentazione fredda. Per ogni lesione infiltrante il legamento vocale o più, è viceversa indicato l'uso di laser a CO<sub>2</sub>.

- L'impiego di tubi da laser e di tecniche anestesiolgiche adeguate è imperativo al fine di prevenire incidenti intraoperatori potenzialmente fatali.
- Si raccomanda la codifica dell'intervento eseguito a livello sia glottico che sovraglottico mediante le classificazioni ormai da tempo in uso proposte dall'European Laryngological Society per le cordectomie endoscopiche (Remacle et al, "Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society" Eur Arch Otorhinolaryngol, 257:227-231; 2000 e Remacle et al, "Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies" Eur Arch Otorhinolaryngol, 264:499- 504; 2007) e per le exeresi sovraglottiche (Remacle et al, "Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society" Eur Arch Otorhinolaryngol, 266:993-998; 2009).
- L'exeresi transorale può essere eseguita sia "en bloc" (semplicemente contrassegnando un margine del pezzo operatorio predefinito con l'anatomopatologo se ne otterrà il necessario orientamento) che con modalità "multi bloc". In quest'ultimo caso si raccomanda una stretta collaborazione con l'Anatomo-Patologo al fine di orientare adeguatamente il pezzo chirurgico segnalandone i margini da valutare (per esempio usando schemi e diagrammi precedentemente condivisi).
- Per le escissioni glottiche superiori ad una cordectomia di tipo I è necessario impiegare modalità di coagulazione mono o bipolare per i vasi di calibro superiore a 0,5 mm (viceversa non controllabili dal solo laser a CO<sub>2</sub>).
- Per qualsiasi escissione sovraglottica si consiglia inoltre l'impiego di clips chirurgiche a livello dei peduncoli laringei superiori o dei loro rami.
- Per le escissioni sovraglottiche più ampie, soprattutto se associate a svuotamento linfonodale laterocervicale mono o bilaterale, si raccomanda l'esecuzione di una tracheotomia o pre-tracheotomia con esposizione della trachea e fissaggio di un punto fuoriuscente dalla cervicotomia per l'esecuzione di una tracheotomia d'emergenza qualora si riscontrasse edema o sanguinamento delle vie respiratorie nell'immediato decorso postoperatorio.
- La valutazione dei margini chirurgici in estemporanea durante approccio transorale è consigliata soprattutto per lesioni glottiche o sovraglottiche di categoria T2 e T3.

- La chirurgia conservativa a cielo aperto deve essere sempre preceduta da una completa valutazione pneumologica, cardiologica e logopedica della deglutizione.
- Come parte di una completa valutazione pretrattamento, i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione basale delle funzioni fonatoria e deglutitoria e ad un counseling riguardo al potenziale impatto dei trattamenti sulla voce, deglutizione e qualità di vita (Forastiere 2018).
- Nei casi “borderline”, l’opzione della conversione ad una laringectomia totale deve essere sempre discussa adeguatamente con il paziente.
- Il tipo di chirurgia conservativa a cielo aperto eseguita deve essere precisamente codificata secondo la classificazione proposta dall’European Laryngological Society (Succo et al, “Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the Working Committee on Nomenclature of the European Laryngological Society” Eur Arch Otorhinolaryngol, 271:2489-2496, 2014).
- La valutazione dei margini chirurgici in estemporanea durante chirurgia conservativa a cielo aperto è sempre consigliata.
- La tracheotomia ed il sondino naso-gastrico sono necessari al termine di ogni intervento di laringectomia parziale a cielo aperto.
- Solo in casi selezionati è ammesso l’uso della PEG.
- La tracheotomia verrà gestita a seconda del quadro clinico passando in prima giornata dalla cannula cuffiata ad una non cuffiata, quindi riducendo il calibro della stessa nel giro dei primi giorni postoperatori e provando a occluderla il prima possibile.

Quando mantenuta chiusa per 2 gg consecutivi senza problemi, verrà rimossa e la cervicotomia medicata a piatto o suturata (di solito non oltre la settima-ottava giornata postoperatoria). La rieducazione della deglutizione può iniziare a cannula in sede ma progredisce molto più velocemente dopo la rimozione della stessa e la chiusura del tramite tracheostomico. Deve essere comunque gestita da un/una logopedista con esperienza in ambito oncologico testa e collo.

- In caso di laringectomia totale, ogni sforzo deve essere fatto per evitare la tracheotomia preoperatoria (per il rischio di successive recidive peristomali). In caso di malattia ostruente le vie aeree ed impossibilità ad eseguire una laringectomia totale in tempi brevi, il debulking con laser CO<sub>2</sub> può consentire di guadagnare il tempo necessario.

- In caso di tracheotomia eseguita altrove in urgenza, all'atto della laringectomia totale andrà considerata la necessità di una tiroidectomia totale e di uno svuotamento del VI livello, con asportazione della cute peristomale e dei muscoli prelaringei coinvolti dalla pregressa tracheotomia. La trachea dovrebbe essere resecata almeno 2 anelli caudalmente alla precedente tracheotomia.
  - L'impiego di congelatore in estemporanea durante la laringectomia totale a livello dell'ipofaringe è sempre consigliato.
  - La sutura del neofaringe deve essere eseguita con tecnica multistrato.
  - La protesi fonatoria, qualora indicata, dovrebbe essere posizionata sempre al termine dell'intervento demolitivo, prima della sutura del neofaringe (posizionamento primario). Qualora viceversa se ne preferisca il posizionamento secondario, questo dovrebbe avvenire dopo almeno 6 mesi dalla fine del trattamento (soprattutto se si prevede una terapia adiuvante radiante o chemioradiante).
  - In caso di pregressi trattamenti radio- o chemioradioterapici, è consigliato l'uso di lembi (peduncolati o liberi) di rinforzo esterno alla sutura del neofaringe o usati come interposizione a livello del difetto stesso in caso di tessuto localmente insufficiente. In tal caso, l'impiego di protesi salivari mantenute in sede per almeno 2 settimane e fissate in loco alla base della lingua è fortemente consigliato per ridurre l'incidenza di fistole salivari e/o stenosi neofaringee.
  - La ripresa dell'alimentazione per os (di solito tra la decima e la quindicesima giornata postoperatoria) deve essere preceduta da prove di bevuta con blu di metilene o radiografia con pasto baritato per escludere fistole salivari.
  - La rieducazione della voce esofagea o dell'uso della protesi fonatoria primaria non dovrebbe iniziare prima della completa guarigione delle ferite chirurgiche.
- Trattamento di N
    - L'ecografia può essere evitata solo nei T1 e T2 favorevoli.
    - I T3 glottici e i T1-T3 sovraglottici da trattare per via transorale, anche se palpatoriamente cN0, devono essere sottoposti ad ecografia preoperatoria (eventualmente associata a FNAC) e monitorati nel postoperatorio. In caso di cN+ è sempre indicato lo svuotamento consensuale al trattamento transorale. In caso di T3

glottici cN0 ecografici può essere adottato un atteggiamento di “wait and see” con monitoraggio periodico ecografico o, in caso di fattori prognostici avversi di T, uno svuotamento profilattico differito. In caso di T2-T3 sovraglottici cN0, lo svuotamento linfonodale mono- o bilaterale può essere eseguito consensualmente o in differita qualche settimana dopo il trattamento di T in base alle caratteristiche istopatologiche del pezzo operatorio.

- In qualunque lesione glottica o sovraglottica trattata a cielo aperto in modo conservativo o radicale deve essere associato svuotamento linfonodale laterocervicale mono- o bilaterale. L'estensione dello svuotamento è dettata dal riscontro all'imaging e/o intraoperatorio di linfonodi metastatici (in generale, svuotamento selettivo II-IV per le lesioni N- e II-V per quelle N+).
- Nei T3 glottici e in tutti i tumori ad estensione extralaringea o sottoglottica trattati a cielo aperto è indicato lo svuotamento anche del VI livello.

Nei T4a per estensione transcartilaginea è necessario includere nella resezione anche la ghiandola tiroide con modalità dettate dalla sede dell'estensione extralaringea.

## Ipoфарinge

### *Raccomandazioni e requisiti specifici*

- Trattamento del tumore primitivo
- La descrizione dell'intervento chirurgico deve riportare in dettaglio tutti i tempi chirurgici, le informazioni rilevanti sull'estensione anatomica del tumore primitivo, sulla eventuale presenza e distribuzione per livelli di linfonodi macroscopicamente patologici e sulla presenza di eventuali margini a rischio per la vicinanza con il tumore, e di strutture anatomiche del collo macroscopicamente interessate dalla neoplasia.
- In virtù della citata tendenza delle neoplasie ipofaringee alla crescita sottomucosa, i margini di resezione chirurgica dovrebbero cadere ad almeno 5 mm dal tumore nelle lesioni in fase iniziale passibili di resezione transorale e a 10 mm nelle lesioni in stadio avanzato.
- Nelle resezioni transorali è ammesso il ricorso alla tecnica “multi bloc”, purché i diversi blocchi di resezione vengano orientati adeguatamente e sia quindi consentita una corretta valutazione dei margini chirurgici tra i quali, previ accordi con

l'Anatomopatologo, se ne dovrebbe sempre chiaramente contrassegnare almeno uno di riferimento. Ciò consente la ricostruzione tridimensionale del pezzo operatorio, eventualmente con l'ausilio di schemi o diagrammi precedentemente predisposti e condivisi.

- Analogamente a quanto avviene per la laringe, è fondamentale la collaborazione con un anatomo-patologo dedicato con cui venga chiaramente concordata la tecnica di orientamento del pezzo operatorio.
- Nelle neoplasie ipofaringee trattate per via transorale, l'impiego di estemporanee al congelatore per la valutazione dei margini è fortemente consigliato per la già descritta tendenza di queste lesioni all'estensione sottomucosa ed alla multifocalità.
- Le difficoltà di esposizione dell'ipofaringe sono superiori rispetto alla laringe e possono ridurre ulteriormente il numero di pazienti candidabili nel caso si ricorra alla tecnica robotica.
- Nei casi di resezione transorale in cui una porzione del muscolo costrittore inferiore venga incluso nel pezzo operatorio, bisogna porre attenzione a non lesionare i grossi vasi del collo e, una volta eseguito lo svuotamento latero-cervicale, è necessario verificare che non si sia creata una fistola faringo-cervicale. In tal caso la sua riparazione può avvenire con un lembo muscolare di rotazione (mm. infraioidei o m. sterno-cleido-mastoideo).
- Il ruolo della chirurgia conservativa a cielo aperto per i tumori ipofaringei è alquanto aneddótico ed è in genere limitato a lesioni della parete laterale o posteriore del seno piriforme senza estensione all'esofago cervicale. In questi casi la ricostruzione del difetto ipofaringeo deve avvalersi in modo pressoché esclusivo di un lembo libero di avambraccio (o simili per plicabilità) al fine di consentire il miglior recupero funzionale deglutitorio possibile.
- Nelle lesioni ipofaringee asportate per via cervicotomica mediante laringectomia totale allargata all'ipofaringe, solo nei casi in cui la neoplasia sia strettamente limitata ad un seno piriforme è ipotizzabile la chiusura del faringostoma senza interposizione di un lembo (peduncolato o rivascolarizzato).
- Nella maggior parte dei casi di faringo-laringectomia totale è comunque indicato il ricorso all'interposizione di un lembo per ridurre l'incidenza di fistola faringo-cutanea e di

stenosi tardiva. Questo principio si applica a maggior ragione nei casi di chirurgia di salvataggio (Sayles e Grant, 2014).

- L'impiego di uno stent salivare lasciato in sede per 30-45 gg è fortemente raccomandato per prevenire l'insorgenza di fistola faringo-cutanea.
  - L'emitiroidectomia omolaterale al T e lo svuotamento del VI livello sono raccomandati in tutti i pazienti trattati per neoplasia del seno piriforme a cielo aperto.
  - In caso di comparsa di fistola faringo-cutanea, il trattamento va modulato sulla base di diversi fattori: data di insorgenza, presenza di infezione cervicale, dimensioni della fistola, presenza di lembo, condizioni generali del paziente. In linea di principio si impiegano in prima istanza trattamenti conservativi. Tuttavia, se questi non ottengono alcun miglioramento nel giro di 15-20gg, è consigliabile il re-intervento con interposizione di un lembo, se non utilizzato durante la chirurgia primaria.
- **Trattamento di N**
    - Dato l'alto rischio di metastasi linfonodali, lo svuotamento elettivo del collo è sempre indicato quando il tumore primitivo è trattato chirurgicamente. La dissezione deve comprendere i livelli II-IV omolaterali (in caso di lesione lateralizzata) o bilaterali (se il tumore oltrepassa la linea mediana).
    - In caso di evidenza clinica di metastasi linfonodali, è indicato lo svuotamento dei livelli II-V con eventuale sacrificio di strutture non linfonodali se infiltrate dalla malattia.
    - In caso di recidiva linfonodale isolata dopo trattamento (chemio)radioterapico, è indicato lo svuotamento del livello sede di malattia e di quelli limitrofi (svuotamento superselettivo o selettivo).

## Seni paranasali

### *Raccomandazioni e requisiti specifici*

- **Gestione del tumore primitivo**
  - La biopsia preoperatoria può essere eseguita in anestesia locale, in alcuni casi anche in regime ambulatoriale. È tuttavia fondamentale che la manovra sia compiuta in completa sicurezza per il paziente e serenità per l'operatore, al fine di assicurare un adeguato

campionamento. Per questo motivo, è importante valutare con estrema attenzione aspetti quali la posizione ed accessibilità della neoplasia, il rischio di sanguinamento, la compliance e la fragilità del paziente, allo scopo di scegliere il contesto migliore per l'esecuzione della procedura. Infatti, in considerazione della notevole varietà istologica dei tumori nasosinusalì e dell'importanza di una corretta diagnosi per il planning terapeutico, è fondamentale assicurare al Patologo un campione rappresentativo ed adeguato per qualità e quantità.

- Istologia, sede anatomica della lesione (seno mascellare, complesso naso-etmoidale o più raramente seno frontale/seno sfenoidale), stadiazione cTNM del tumore e patologie concomitanti del paziente sono le variabili che contribuiscono a definire la strategia di trattamento. Studi recenti di immunohistochemica evidenziano come la mutazione Idh2 possa essere associata ad una minore aggressività tumorale indipendentemente dall'istologia.

Nel caso di tumori epiteliali ben/moderatamente differenziati e nel caso di tumori non epiteliali a basso grado il primo approccio terapeutico è chirurgico. Analisi di database nazionali evidenziano un possibile vantaggio di chirurgia + RT vs sola RT negli stadi T4b.

Nel caso di tumori ad alto grado e chemio-radiosensibili (SNUC, SNEC, SCC G3, sarcoma di Ewing, rhabdomiosarcoma, ecc.), il primo approccio solitamente non è chirurgico, specie nel caso in cui fosse richiesta una resezione associata ad importante morbidità estetico-funzionale.

L'efficacia clinica dei trattamenti di protonterapia e ioni carbonio in questa sede è stata riportata in diversi studi clinici recentemente pubblicati. Dal punto di vista tecnico eventuali cambiamenti anatomici (pervietà dei seni, modificazione del tumore) in corso di trattamento possono modificare la distribuzione di dose e rendere necessaria una ripianificazione.

In caso di istologie ad alto grado non chemioradiosensibili (adenocarcinoma di tipo intestinale con mutazione di p53 e non-ITAC ad alto grado, ecc.) se la malattia è resecabile, l'approccio da preferire in prima istanza è quello chirurgico. Analisi di database nazionali sugli adenocarcinomi sinonasali evidenziano un beneficio della radioterapia sulla sopravvivenza per gli adenocarcinomi di alto grado.

I tumori ematolinfoidi trovano indicazione chirurgica esclusivamente a scopo biotico, di recupero e palliativo.

- I seni paranasali costituiscono una struttura anatomica complessa; il margine di tessuto sano attorno alla lesione è spesso di dimensioni ridotte per la presenza nel distretto



anatomico di strutture vitali, per cui non è sempre possibile applicare i criteri usualmente utilizzati negli altri distretti. A seconda dell'approccio chirurgico (open vs endoscopico) l'asportazione può essere en bloc o secondo i principi del "tumor disassembling", controllando sempre con estrema attenzione i margini effettivi di resezione.

- A seconda delle regioni coinvolte dal tumore, devono essere previste e indagate alcune vie di fuga preferenziali. A titolo esemplificativo, l'interessamento della fessura olfattoria è a rischio di diffusione intracranica tramite i filuzzi olfattori; il coinvolgimento del pavimento orbitario e della fossa infratemporale può associarsi a diffusione retrograda lungo le branche trigeminali fino al seno cavernoso ed alla fossa cranica media; l'infiltrazione della fossa pterigopalatina può estendersi verso l'orbita e l'apice orbitario (tramite la fessura infraorbitaria), la carotide interna e la fossa cranica media (tramite i nervi vidiano e mascellare), il palato (tramite i nervi palatini) e la fossa infratemporale (per contiguità tramite la fessura pterigomascellare).
- La biologia del tumore deve sempre essere tenuta in considerazione per prevedere pattern preferenziali di crescita della neoplasia. Ad esempio, il carcinoma adenoidocistico ha una spiccata tendenza alla diffusione perineurale ed alla crescita subperiosteale/subpericondrale ed anche permeativa dell'osso.
- Dato che l'entità della resezione deve essere guidata da criteri anatomici, dall'estensione e dalla biologia del tumore stesso, la verifica con esame in estemporanea dei margini di resezione e delle possibili vie di fuga della neoplasia ha un ruolo centrale ed imprescindibile.
- Quando possibile, per i tumori nasoetmoidali la chirurgia endoscopica transnasale è preferibile agli approcci esterni classici in quanto è associata a minor morbilità e minor tasso di complicanze (a parità di outcome oncologico). È fondamentale che il chirurgo abbia un adeguato training sia nel campo della chirurgia endoscopica che in campo oncologico. Data la rarità di questa patologia, la centralizzazione dei pazienti nei centri di riferimento è fortemente raccomandata.
- La craniectomia endoscopica transnasale (asportazione del box etmoidale, del basicranio anteriore e della dura sovrastante) è indicata per tumori nasoetmoidali in stretto contatto con il basicranio, con estensione transdurale o con spiccata tendenza alla diffusione attraverso i filuzzi olfattori (come nel caso del neuroblastoma olfattorio).

- Controindicazioni assolute ad un trattamento endoscopico esclusivo sono: massiva estensione transdurale con infiltrazione dell'encefalo; infiltrazione della dura al di sopra del tetto orbitario; coinvolgimento della parete anteriore e/o della porzione più laterale dei seni frontali; estensione alle ossa nasali o al palato duro; infiltrazione del contenuto orbitario; interessamento delle vie lacrimali e dei tessuti premaxillari; massiva estensione in fossa infratemporale.
- La gestione dell'orbita è ancora per certi versi controversa: in letteratura non sono presenti dati univoci riguardanti un reale incremento di sopravvivenza associato ad exenteratio orbitae. Da un punto di vista chirurgico, il sacrificio dell'orbita è inevitabile in caso di estensione intraconica della malattia (ad esempio infiltrazione dei muscoli oculomotori); invece, il superamento della periorbita con limitato interessamento della porzione più esterna del grasso periorbitario non richiede necessariamente la clearance dell'orbita. Data la notevole morbilità e l'impatto sulla qualità di vita di questa procedura, è necessaria prudenza nel porre l'indicazione.

È fondamentale studiare approfonditamente i rapporti del tumore con l'orbita sia nel preoperatorio (RM ad alta definizione) sia durante la resezione (ad esempio, con approcci esterni paraorbitari combinati in caso di resezioni endoscopiche). Inoltre, è importante prendere in considerazione la possibilità di approcci terapeutici alternativi (come la chemioterapia di induzione) in caso il sacrificio dell'orbita sia indispensabile per ottenere la radicalità chirurgica.

- La scelta di trattare il T in presenza di metastasi a distanza può trovare giustificazione a fini palliativi (riduzione del dolore) e/o per migliorare la qualità di vita residua (preservare funzioni nobili come la vista ed evitare le problematiche correlate ad una malattia locale avanzata, come sanguinamento, deturpamento della configurazione del viso, ulcerazione, ecc.). La scelta deve essere discussa approfonditamente nel board multidisciplinare e con il paziente, al quale è fondamentale comunicare con chiarezza lo scopo del trattamento al fine di evitare aspettative irrealistiche.

Gli aspetti principali da considerare sono l'efficacia dell'intervento rispetto agli scopi prefissati; la morbilità della resezione; il numero e la sede delle metastasi; la storia naturale e l'aggressività biologica della malattia, per valutare la reale aspettativa di vita del paziente. Ad esempio, nel caso del carcinoma adenoideocistico di tipo non solido la presenza di metastasi a distanza (ad esempio a livello polmonare) è compatibile con una sopravvivenza relativamente lunga e dunque non esclude la possibilità di un trattamento del tumore primitivo.

- In considerazione del notevole impatto estetico-funzionale spesso correlato alle resezioni in questa regione anatomica, la fase ricostruttiva dell'intervento riveste un'importanza comparabile a quella demolitiva. Fondamentalmente gli obiettivi della ricostruzione devono essere la restituzione della funzione (separazione tra cavità orale e nasale e tra cavità nasale e compartimento intradurale, sostegno all'orbita, ecc.) e della morfologia del massiccio facciale. Sono disponibili varie opzioni ricostruttive: protesi, lembi pedunculati (muscolo temporale, fascia tempoparietale, pericranio, ecc.) e rivascolarizzati (osteo-mio-fasciocutanei secondo le esigenze [fibula, punta della scapola, anterolaterale di coscia, radiale, gran dorsale, retto dell'addome, ecc.]). La scelta tra di esse deve rappresentare il compromesso ottimale tra riabilitazione estetico-funzionale e complessità chirurgica, valutando sempre con attenzione le aspettative e le motivazioni del paziente stesso.
- In caso di craniectomia, la ricostruzione durale è di regola multistrato utilizzando innesti autologhi (tratto ileotibiale) o eterologhi, lembi pedunculati intranasali (nasosettale) o extranasali (pericranio).
- In caso di maxillectomia, il tipo di ricostruzione è dettato dall'entità del difetto. Se il pavimento orbitario è preservato, è possibile ricorrere a protesi otturatoria, lembi pedunculati (muscolo temporale) o rivascolarizzati (osteo-mio-fasciocutanei). In caso di necessità di ricostruzione del pavimento dell'occhio, il lembo libero di scapola rappresenta generalmente la prima opzione; in alternativa possono essere utilizzati altri lembi ossei come la fibula o la cresta iliaca. L'utilizzo di MESH in titanio richiede comunque la presenza di tessuto vascolarizzato a copertura e può esporre il paziente ad un rischio di complicanze in caso di radioterapia adiuvante. L'exenteratio orbitae, quando viene esclusa la riabilitazione mediante protesi, determina un difetto molto voluminoso che richiede solitamente un lembo con importante componente muscolare (come il retto dell'addome).
- La resezione di tumori di questo distretto richiede strumentazione dedicata, in particolare per i tumori nasoetmoidali (setting micro-endoscopico, sonda doppler, neuronavigatore, emostatici). Inoltre, la disponibilità di collaborazioni interdisciplinari (neurochirurgo, odontoiatria, radiologo interventista) è indispensabile. È incauto e colpevolmente imprudente eseguire questa chirurgia in Centri dove non siano disponibili tutte le misure necessarie per prevenire o affrontare tempestivamente e adeguatamente le possibili complicanze intra e perioperatorie.

- Gestione di N
- In generale i tumori nasoetmoidali hanno una scarsissima tendenza alla metastatizzazione linfonodale. Tra le varie istologie, il neuroblastoma olfattorio presenta l'incidenza maggiore (5-8% alla diagnosi). Lo svuotamento elettivo del collo di regola non è indicato.
- I tumori mascellari possono presentare un rischio maggiore di metastasi regionali, a seconda dell'estensione e dell'istologia. Le situazioni a maggior rischio sono l'infiltrazione del palato duro/tessuti premascellari/fossa infratemporale e il carcinoma squamocellulare. In tali situazioni, è indicato lo svuotamento selettivo elettivo del collo (I-III).

## Rinofaringe

### *Raccomandazioni e requisiti specifici*

- La chirurgia riveste un ruolo marginale nel trattamento dei tumori rinofaringei. Nel carcinoma rinofaringeo è da riservare al salvataggio di neoplasie persistenti/recidivanti; il trattamento chirurgico è da considerare come scelta negli adenocarcinomi/tumori di tipo salivare, reseccabili (T1-T3) in ragione della minore chemio-radiosensibilità di queste istologie. Tuttavia, è importante porre l'indicazione chirurgica solo nei casi in cui vi sia una ragionevole certezza di ottenere margini chirurgici liberi da malattia.
- La chirurgia di salvataggio per recidive locali di carcinoma rinofaringeo è indicata in quanto può assicurare ai pazienti un significativo incremento della sopravvivenza (sopravvivenza globale a cinque anni attorno al 50%). Una accurata selezione dei pazienti, anche mediante PET/CT, prima di pianificare una chirurgia di salvataggio è sempre necessaria. I soggetti con metastasi a distanza o nei quali sussista una incertezza nella radicalità chirurgica, non devono essere candidati ad un trattamento chirurgico (PET/CT prior to salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma, A. Nohr. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2019).

L'opzione chirurgica è, se possibile, da preferire ad una re-irradiazione esclusiva in quanto associata ad una minor morbidità e minor rischio di morte correlata al trattamento (You et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for

local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – A case matched comparison. Radiother Oncol 115:399-406,2015).

- È presente in letteratura una evidenza scientifica sempre più consistente (livello II) a favore degli approcci endoscopici (rinofaringectomia endoscopica transnasale, NER) rispetto a quelli esterni (maxillary swing, transorale-transpalatale, ecc). La standardizzazione di approcci endoscopici transnasali ha permesso infatti di ridurre notevolmente la morbilità associata agli approcci esterni a cielo aperto, senza andare a discapito della validità oncologica della procedura (dati preliminari).
- La resezione è solitamente eseguita en bloc e graduata in base all'estensione della recidiva. Sono stati descritti tre tipi di NER:

NER tipo I: asportazione della parete posteriore del rinofaringe

NER tipo II: asportazione della parete posteriore del rinofaringe e della volta rinofaringea (con abbattimento del pavimento dei seni sfenoidali)

NER tipo III: tipo II allargata alla parete laterale (abbattimento della pterigoide e resezione della tuba cartilaginea; eventuale ampliamento laterale alla fossa infratemporale e/o spazio masticatorio).

Prima di porre l'indicazione a rinofaringectomia i parametri principali da valutare sono due: l'estensione della recidiva e l'estensione della malattia primaria. Per quanto riguarda la recidiva, le controindicazioni principali sono l'infiltrazione massiva del basicranio e dell'apice orbitario, l'estensione intracranica, l'infiltrazione massiva della fossa infratemporale. Il coinvolgimento dell'arteria carotide interna non è una controindicazione assoluta. Teoricamente l'asportazione della carotide è tecnicamente fattibile, previa occlusione del vaso mediante coiling a valle (a livello intracranico) e a monte del tratto interessato (o legatura a livello cervicale). Dunque, in casi altamente selezionati (paziente giovane, in buone condizioni generali, con buon compenso del circolo di Willis) questa procedura è giustificata nel caso sia indispensabile per assicurare una radicalità soddisfacente. Per quanto riguarda invece il tumore primario, è consigliabile cautela nel porre l'indicazione chirurgica nei casi in cui era presente massiva infiltrazione della fossa infratemporale o importante estensione intracranica. In tali casi, infatti, anche se la recidiva è tecnicamente reseccabile, sussiste un rischio non trascurabile di ulteriore ricaduta in regioni non incluse nella resezione (il compartimento intradurale e le regioni più laterali della fossa infratemporale).

È dunque indispensabile discutere questi casi estremi nel GMD per valutare globalmente il margine terapeutico (ad esempio, la possibilità di una reirradiazione adiuvante e/o una chemioterapia citoreducitiva) al fine di proporre al paziente un piano di trattamento oncologicamente adeguato.

- Sebbene l'entità della resezione sia pianificata sulle immagini radiologiche preoperatorie, è fondamentale verificare i margini chirurgici tramite frozen sections.
- I principali fattori prognostici associati al successo di una chirurgia di salvataggio sono l'approccio endoscopico, lo stato dei margini e la re-irradiazione adiuvante.
- Lo svuotamento linfonodale deve essere eseguito solo in caso di recidiva linfonodale accertata. La sua estensione dipende dai livelli e dalle strutture interessate; in caso di recidive localizzate, è indicata l'asportazione solamente dei livelli interessati (svuotamento superselettivo).
- Le principali complicanze sono la rottura della carotide, l'osteite del basicranio, l'infezione/ascesso del campo chirurgico. Le eventuali sequele fibrotico-aderenziali del trattamento (chemio)radioterapico precedente possono incrementare il rischio di complicanze.
- Tra le sequele vanno annoverate l'otite media effusiva con ipoacusia trasmissiva (in casi di resezione della tuba cartilaginea), l'incompetenza del velo palatale (con possibilità di rinolalia aperta posteriore e reflusso oronasale) in caso di sezione della muscolatura peritubarica (tensore ed elevatore del velo palatino), trisma (per sezione delle inserzioni dei muscoli pterigoidei), dry-eye syndrome (per sezione del nervo vidiano).
- In caso di procedure associate ad un rischio particolarmente elevato di rottura di carotide, è consigliabile eseguire il test di occlusione carotidea ("balloon test occlusion") prima dell'intervento per valutare il compenso del sistema arterioso controlaterale. È fondamentale informare adeguatamente il paziente dei rischi a breve e lungo termine di questa complicanza.
- Nei casi di precedente trattamento radioterapico, ampia esposizione dell'osso del basicranio e/o della dura e/o di esposizione dell'arteria carotide, è indispensabile proteggere il campo chirurgico con tessuto vascularizzato per velocizzare la guarigione ed evitare complicanze drammatiche quali osteiti e rotture di carotide. Le opzioni principali sono lembi mucopericondrali delle fosse nasali (principalmente il lembo nasosettale) e il lembo fasciale temporoparietale (TPFF).

- È indispensabile poter usufruire di strumentazione adeguata (videoendoscopia ad alta definizione, strumenti per chirurgia endoscopica, sonda Doppler, neuronavigatore, emostatici). È inoltre irrinunciabile potersi avvalere della collaborazione di un Radiologo Interventista in grado di eseguire test di occlusione nel preoperatorio e di gestire eventuali rotture di carotide intraoperatorie. Da un punto di vista gestionale, è importante che il radiologo sia preallertato e rapidamente attivabile durante tutta la durata dell'intervento.
- Data la notevole complessità della procedura chirurgica di rinofaringectomia e la rarità dei casi in cui essa è indicata, è indispensabile indirizzare il paziente nei Centri di riferimento con maggior esperienza in questo settore.

## RADIOTERAPIA

### *Caratteristiche della prima visita radioterapica*

Se la visita è stata già eseguita prima della discussione multidisciplinare, si comunicherà al paziente la decisione terapeutica e si completerà il colloquio con eventuali informazioni non fornite in prima visita.

In particolare, in occasione della prima visita, se non ancora eseguite, è fortemente raccomandato:

- Consegnare l'informativa con gli effetti collaterali ed il consenso informato al trattamento
- Si raccomanda inoltre la stesura di informative scritte (es. opuscoli informativi relativi alle attrezzature del centro, agli effetti collaterali dei trattamenti proposti ecc.) da fornire al paziente al momento della prima visita. Devono essere citati gli eventuali documenti di riferimento (es. AIRO: <http://www.radioterapiaitalia.it/linee-guida-raccomandazioni/linee-guida-della-disciplina/>, AIOM: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1,413,1>, AIOCC) riguardanti gli aspetti tecnici del trattamento radioterapico, specificando punti di forza e limiti delle dotazioni tecnologiche disponibili localmente (o nella struttura convenzionata) in relazione alle raccomandazioni espresse dai documenti stessi.
- Eseguire un esame obiettivo completo del cavo orale–orofaringe e laringe (possibilmente mediante utilizzo di fibroscopio da parte del Radioterapista Oncologo) nonché la valutazione dello stato linfonodale del collo
- fornire al paziente indicazioni relative al percorso che verrà eseguito all'interno del reparto di radioterapia (centratura, verifica del set up nei primi giorni di terapia, visite di controllo periodiche in corso di terapia ecc.)
- programmare esecuzione di ortopantomografia e valutazione odontoiatrica per eventuale bonifica dentaria, sia per accertarsi che non ci siano problematiche dentarie (foci settici attivi, denti compromessi che necessitano di estrazione ecc.) che potrebbero inficiare la continuità del trattamento radiante, che per ridurre il rischio di osteoradionecrosi quale effetto collaterale tardivo
- programmare una valutazione clinica specialistica (foniatica o logopedica) e/o radiologica per lo studio della deglutizione soprattutto per i pazienti con sintomi di



disfagia meccanica e/o neoplasia localizzata in sedi a rischio di disfagia meccanica. Se indicato (calo ponderale significativo, disfagia meccanica con rischio di polmonite ab-ingestis, fragilità del paziente, linee guida interne con ottimizzazione della terapia di supporto mediante posizionamento di PEG profilattica), attivare una nutrizione enterale mediante sondino naso-gastrico o gastrostomia percutanea (PEG). Utile istruire il paziente con esercizi volti a mantenere un adeguato trofismo dei muscoli della deglutizione.

A questo scopo è consigliabile utilizzare scale di valutazione “patient related” come l’M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) e “operator reported” come l’EORTC QLQ 30 H&N 35. I pazienti dovrebbero essere periodicamente valutati per accertare l’eventuale presenza di sintomi “trigger” che segnalino problemi deglutitori. I questionari devono essere somministrati prima del trattamento (baseline) e settimanalmente. La valutazione congiunta di nutrizionista e foniatra definisce l’eventuale necessità di studi e test aggiuntivi per accertare la presenza di aspirazione, per pianificare l’eventuale posizionamento di PEG, per impostare un programma di esercizi deglutitori mirati al fine di prevenire e/o ridurre il rischio di polmoniti ab-ingestis (Linee guida NCCN; Shindler 2015)

- anche in pazienti asintomatici per disfagia, programmare una valutazione nutrizionale soprattutto in pazienti con calo ponderale significativo (> 10% negli ultimi 3 mesi) o a rischio di malnutrizione per tossicità
- valutare la funzionalità uditiva soprattutto per neoplasie poste in vicinanza delle strutture uditive (per le quali si prevede che la dose assorbita possa essere > 40 Gy) e per i pazienti candidati ad un trattamento con cisplatino
- valutare la qualità di vita mediante la somministrazione di questionari generici e/o specifici per pazienti con tumore del distretto testa collo (per esempio FACT, MDADI, EORTC ecc.) e la qualità della voce nei pazienti con ca dell’ipofaringe e laringe (Tuomi L et al, 2020)
- in pazienti con disturbi psicologici accertati o sospetti (stato dell’umore deflesso, anamnesi positiva per disturbi psichiatrici, abuso di alcolici, ecc.) valutare l’esecuzione di visita specialistica psicologica/psichiatrica
- Per pazienti con patologie concomitanti che potrebbero avere un impatto significativo sul programma terapeutico (malattie infettive, autoimmuni, cardiopatie severe ecc.)

contattare lo specialista di riferimento del paziente per una gestione condivisa dell'eventuale patologia di base.

- Il paziente anziano (>70aa) dovrebbe ricevere una valutazione geriatrica al fine di quantificare la sua fragilità (Myer R Pfeffer. 2017). Al momento non esistono strumenti validati per tale valutazione ma l'utilizzo di questionari (G8, GSA ecc.) e la valutazione geriatrica potrebbero fornire un valido supporto per la scelta terapeutica (EGeSOR trial).

In base alla valutazione globale (età, comorbidità, valutazione geriatrica, status sociale e caregiver) un paziente anziano dovrebbe essere genericamente classificato come : 1) "fit", cioè potenzialmente in grado di ricevere il trattamento standard, 2) "frail", cioè ancora in grado di ricevere un trattamento curativo ma, se possibile, personalizzato, in quanto ad elevato rischio di tossicità severa 3) "unfit" cioè non in grado di ricevere un trattamento curativo e quindi da avviare a trattamenti ad intento palliativo oppure a best supportive care.

- Se attivi, a tutti i pazienti dovrebbe essere offerta la possibilità di partecipare a studi clinici.
- Attivare un programma per la cessazione del fumo ed alcool
- I pazienti portatori di pacemaker dovrebbero essere monitorati secondo una specifica procedura interna atta a valutare il rischio di danneggiamento del pace-maker e a monitorare il paziente nel corso del trattamento radiante (Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM); Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, Catanzariti D, Jereczek-Fossa BA, Stasi M, Russi E, Boriani G. Int J Cardiol. 2018)
- In pazienti candidati a trattamenti del rinofaringe e seni paranasali valutare eventuali deficit visivi già presenti e monitorare la funzionalità della ghiandola ipofisaria (se non già compromessa)
- Fornire raccomandazioni su l'igiene della cute (per esempio la rasatura, utilizzo di saponi neutri), la detersione e l'igiene delle mucose (per esempio i fumenti per favorire l'espettorazione dei muchi) e consigli nutrizionali (per esempio evitare cibi piccanti e/o troppo caldi) da seguire nel corso del trattamento radiante

- Valutare l'adeguatezza del supporto sociale e del caregiver per la gestione congiunta delle problematiche relative al trattamento radiante
- richiedere esami ematochimici di routine (emocromo completo con formula, Na, K, Ca, Mg, azotemia, creatinina, AST, ALT, ALP, GGT, bilirubina, proteine totali, albumina PCR) compresa funzionalità tiroidea basale
- richiedere test specifici per le differenti sottosedi, rilevanti per la definizione della prognosi e/o l'approccio terapeutico e/o del follow up; per esempio Papilloma Virus-HPV (seguire Linee Guida internazionali) per tumori dell'orofaringe, rinofaringe WHO tipo 1 e metastasi latero-cervicali a sede primitiva ignota, test per rilevare EBV per tumori del rinofaringe o metastasi laterocervicali a sede primitiva ignota.

Per la programmazione dell'inizio del trattamento radiante, si segnala che alcuni dati di letteratura suggeriscono un peggioramento dei risultati oncologici in pazienti che inizino il trattamento oncologico >60 gg dalla diagnosi (Murphy 2016).

### Caratteristiche della centratura

Nello specifico, al momento della centratura, si dovrà:

- identificare correttamente il paziente mediante la valutazione dei dati anagrafici (o di altri sistemi di riconoscimento)
- eseguire una breve raccolta anamnestica ed esame obiettivo per verificare che non siano modificate le condizioni cliniche rispetto alla visita radioterapica
- posizionare eventuali reperti radiopachi (cicatrici chirurgiche e regioni di interesse)
- posizionare il paziente supino, con le braccia lungo il corpo e le spalle verso il basso, su lettino in fibra di carbonio, verificando la rimozione di eventuali protesi dentarie mobili o altri device (apparecchi acustici ecc.)
- posizionare il capo iperesteso utilizzando il poggiatesta più idoneo, tra quelli disponibili in dotazione, per ottenere risultati ottimali sia in termini di confort del paziente che estensione del capo-collo. In particolare preferire l'uso di spessori in fibra di carbonio e, se necessario a migliorare la compliance di set-up, evitando un'eccessiva iperestensione del collo

- verificare visivamente l'allineamento capo-tronco del paziente e tratteggiare l'allineamento guida sul viso del paziente (fronte-naso-mento), utilizzando il laser longitudinale presente nel sistema di laser mobili
- posizionare sul paziente la maschera termoplastica testa-spalle. Modellare sulla maschera i condotti udivi esterni, la piramide nasale impressionando in particolare tra la glabella ed il canto interno degli occhi, la mandibola e le spalle, assicurandosi che siano ben incluse dalla maschera e che ne sia mantenuta la posizione caudale
- scegliere il riferimento per il posizionamento (che, in caso di simulazione virtuale coincide con l'isocentro) determinando sulla maschera termoplastica 3 punti di repere (2 laterali ed 1 centrale) all'incrocio dei laser TC
- tracciare con pennarello su nastro adesivo i 3 punti di riferimento TC e l'allineamento dei laser laterali e longitudinale lungo la direzione del laser centrale, quest'ultimo sul terzo medio dello sterno al limite inferiore della maschera
- posizionare un bolus in caso di tumori della laringe con coinvolgimento della commissura anteriore in pazienti magri, tumori con infiltrazione cutanea e/o estensione extracapsulare. Il posizionamento del bolus potrà anche essere definito in una fase successiva in base alle caratteristiche del piano di cura e della tecnica di terapia
- quando contemplati dal sistema di immobilizzazione del centro, posizionare un bite per rendere la maschera solidale con il paziente
- Istruire il paziente a ridurre gli atti deglutitori durante l'acquisizione delle scansioni TC
- acquisire il pacchetto TC con spessore slice  $\leq 3$  mm nelle regioni target, e  $< 5$  mm nelle aree lontane del target con estensione dal vertice cranico alla carena e ricostruzione con pixel matrix di almeno 512 x 512, a partire dal vertice del capo fino alla regione sottoclaveare
- oltre alla compilazione della scheda tecnica di simulazione, se necessario acquisire anche la documentazione fotografica dei presidi di immobilizzazione.

L'utilizzo del mdc è opzionale ma fortemente consigliato in caso di presenza di malattia macroscopica.

### Caratteristiche del piano di cura

- In fase di pianificazione definire i volumi di trattamento, gli organi a rischio e relativi vincoli di dose (ref. Linee Guida di tecnica IMRT AIRO, Merlotti et al, Biau J et al 2019, Gregoire V 2018). I volumi di trattamento sono definiti in accordo alle indicazioni ICRU (International Commission on Radiation Unit) (ICRU Report #50 dell'anno 1993, ICRU Report #62 dell'anno 1999, ICRU Report #78 dell'anno 2007 and ICRU Report #83 dell'anno 2010) e raccomandazioni internazionali (es. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma Lee AW et al).

Il range di dose sulla malattia macroscopica nei trattamenti ad intento curativo, erogato con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy, 1fr/die per 5 frazioni settimana) è compreso tra 66 e 70 Gy, mentre nel trattamento post-operatorio è di 54-66 Gy. I frazionamenti alternativi possono essere presi in considerazione per pazienti non candidati a chemioterapia concomitante. Il beneficio maggiore si ottiene con regime di iperfrazionamento, mentre il beneficio ottenuto con altre metodiche di frazionamento alternativo non è così evidente. I frazionamenti alternativi non si sono dimostrati invece vantaggiosi nei pazienti suscettibili di chemioterapia concomitante". (Lacas B, MARCH meta-analysis 2017, Lancet Oncol.)

L'utilizzo di immagini di Risonanza Magnetica e/o CT-PET di fusione, utili per la delineazione del volume macroscopicamente visibile (GTV), è consigliabile nei trattamenti eseguiti con intento radicale. Considerare quindi la possibilità di eseguire TC/FDG-PET o RM di centratura (anche con mdc), comprendente tutto il volume di trattamento. In tal caso RM o TC/FDG-PET devono essere eseguita con paziente in posizione supina e con sistema di immobilizzazione personalizzato indossato. Qualora disponibile, utile l'utilizzo di algoritmi di riduzione degli artefatti in caso di protesi fisse. Nei trattamenti postoperatori può essere utile la fusione con indagini diagnostiche pre-chirurgiche per la corretta localizzazione del volume di malattia pre-chirurgia. Altri traccianti biologici (FMISO e FAZA) hanno riportato risultati incoraggianti nell'ottimizzazione del programma terapeutico ma il loro utilizzo nella pratica clinica non è, ad oggi, standardizzato (Zschaeck S, et al 2020).

Per i pazienti che giungono alla radioterapia dopo aver eseguito chemioterapia di induzione, è indispensabile avere a disposizione le immagini radiologiche pre-chemioterapia. Per la definizione dei volumi bersaglio bisogna infatti considerare la malattia macroscopica iniziale (sia T che N), tenendo ovviamente conto delle modifiche anatomiche dovute alla risposta di malattia (per esempio riduzione dimensionale di voluminose adenopatie). Relativamente al volume tumorale, tutte le strutture coinvolte dal tumore prima della chemioterapia di induzione

dovrebbero essere incluse nei volumi di trattamento. In questi pazienti si consiglia altresì di eseguire la TC di centratura con paziente immobilizzato nella maschera termoplastica, prima dell'inizio della chemioterapia neoadiuvante.

Sia nel caso di utilizzo di immagini diagnostiche (RM e/o FDG-PET di fusione) che nel caso di pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione, nella definizione dei volumi di interesse è importante l'utilizzo delle metodiche di co-registrazione delle immagini. Nell'utilizzare queste metodiche si raccomanda l'applicazione di protocolli di qualità che tengano conto delle incertezze intrinseche alle metodiche stesse.

Le metodiche di image guided radiotherapy (IGRT) diventano essenziali nei casi in cui si scelga di utilizzare un margine per il set-up < 5 mm (ad esempio per casi con volumi ad alte dosi in stretta contiguità con organi critici). I dati in letteratura si riferiscono a casistiche solitamente limitate e sono soprattutto relative a dati dosimetrici, con dati clinici non sempre concordanti in termini di chiaro vantaggio, anche in considerazione dell'aumento del carico di lavoro associato alla procedura.

Il planning target volume (PTV) si ottiene dai corrispettivi volumi clinici (clinical target volume–CTV) aggiungendo un margine di 0,5 cm in tutte le direzioni mettendo come vincolo il profilo cutaneo (body) contratto di 2-3 mm. La cute non è considerata a target se non clinicamente coinvolta.

Pur in assenza di dati di letteratura consolidati, le linee guida internazionali raccomandano la valutazione dell'utilizzo di adroterapia qualora il piano di cura con fotoni non riuscisse a rispettare i requisiti dosimetrici su target e/o organi a rischio.

In linea generale è possibile utilizzare sia tecniche 3D che IMRT ma la IMRT (nelle sue varianti a campi fissi, volumetrica VMAT o elicoidale Tomotherapy) è da preferire (consigliata per i tumori di tutte le sottosedi del distretto testa collo e fortemente raccomandata per i tumori del rinofaringe, dei seni paranasali e dell'orofaringe) per minimizzare al massimo la dose agli organi a rischio.

Il piano di cura andrà comunque discusso con il fisico sanitario referente al fine di ottimizzare il rapporto tra irradiazione del volume bersaglio e risparmio dei tessuti sani.

### Caratteristiche dell'erogazione del trattamento radiante e controllo del set up

È fortemente raccomandata la presenza del medico radioterapista oncologo alla prima seduta di trattamento (Linee guida AIRO sulla garanzia di Qualità, 2015) per la verifica della congruità del set-up e degli altri parametri di trattamento.

È necessario un controllo periodico, in corso di trattamento, della ripetibilità ed accuratezza del posizionamento del paziente, avvalendosi delle metodiche di imaging. In questo controllo il medico radioterapista è coadiuvato dal personale tecnico sanitario di radiologia medica (TSRM) che acquisisce le immagini. Radioterapista oncologo e TSRM concorrono alla verifica del set up del paziente; tale verifica può essere “on line” (al momento del trattamento) oppure “off line” (dopo la seduta di radioterapia).

Per i trattamenti ad alta precisione è obbligatoria l'acquisizione di immagini radiologiche di verifica del set up (IGRT). Le immagini possono essere o di tipo tomografico o portali. L'immagine tomografica è detta Cone Beam Computed Tomography (CBCT) e può essere basata sia su sistemi di fasci a megavoltaggio (MV-CBCT) che a kilovoltaggio (kVCBCT) o immagine tomodensitometrica (Tomotherapy). In alternativa alle immagini tomografiche, se non praticabili, si raccomanda l'acquisizione di immagini portali elettroniche (MV/KV almeno settimanali) (vedi Indicazioni pratiche uso sistemi IGRT AIRO). (“Indicazioni pratiche all'utilizzo dei sistemi di radioterapia a guida d'immagine” pubblicate sul sito [http://www.radioterapiaitalia.it/cont\\_73.phtml](http://www.radioterapiaitalia.it/cont_73.phtml) e alle linee guida di tecnica AIRO pubblicate sul sito [http://www.radioterapiaitalia.it/cont\\_169.phtml](http://www.radioterapiaitalia.it/cont_169.phtml)).

Fortemente raccomandata la verifica online giornaliera in caso di riduzione dei margini CTV-PTV; in caso di margini CTV-PTV standard si consiglia la verifica online giornaliera o l'uso di protocolli di verifica off-line con immagini volumetriche eseguite nelle prime 5 sedute (con correzione degli errori sistematici) e verifica settimanale nei protocolli.

È suggerita l'implementazione di strategie di rielaborazione del piano di cura in relazione alle variazioni anatomiche registrate in corso di trattamento, documentabili anche tramite l'utilizzo delle immagini KV/CT o MV/CT acquisite. Per i pazienti con voluminose adenopatie si suggerisce di programmare una TC di ripianificazione o effettuare una valutazione della necessità di eseguire una ripianificazione mediante l'analisi con cone beam CT. Il re-planning (rielaborazione del piano di cura) dovrebbe comunque essere proposto solo in casi altamente selezionati, valutando reali ricadute della procedura e garantendo la continuità del trattamento.

Per ogni caso deve essere specificato il protocollo di correzione del set-up da eseguire durante il trattamento in funzione della tecnica utilizzata (3D vs IMRT), della eventuale riduzione

dei margini CTV-PTV, dei gradienti di dose in prossimità del midollo, degli errori sistematici e random misurati durante le prime applicazioni. Deve essere disponibile una procedura interna che chiarisca tolleranza degli errori e livelli d'azione e la figura professionale responsabile di ogni fase del protocollo di correzione del set-up scelto.

### Adroterapia

Ad oggi, la rimborsabilità del SSN italiano è prevista solo in determinate situazioni cliniche regolamentate dai LEA (Livelli Essenziali di Assistenza)

Nell'ambito di studi clinici o dopo pianificazione di piani di cura virtuali rivali o dopo confronti tra oncologi radioterapisti impiegati in centri di RT tradizionale con fotoni e in centri di adroterapia può essere indicata RT con particelle pesanti (protoni e/o ioni carbonio). La fattibilità ed efficacia clinica dei trattamenti di protonterapia e ioni carbonio è stata riportata in diversi studi clinici recentemente pubblicati.

Le tempistiche di esecuzione delle procedure di simulazione sono le stesse di quelle indicate per la simulazione di radioterapia con fotoni, fatto salvo le necessità organizzative dei centri di adroterapia di riferimento in cui eventualmente sono indirizzati i pazienti.

In particolare, per trattamenti che richiedono un approccio misto (fotoni e adroterapia) è mandatoria una valutazione del piano globale somma delle due fasi di trattamento (dopo confronto e accordo dei constraints di dose e planning goals).

L'immobilizzazione del paziente avviene con sistemi di immobilizzazione del tutto analoghi a quelli usati nella radioterapia con fotoni. Un "bite block" incorporato nella maschera è impiegato quando ben tollerato dal paziente. Inoltre, se anch'esso ben tollerato, è suggerito impiegare un dispositivo endorale con le stesse finalità indicate per la TAC simulazione convenzionale.

La definizione dei volumi bersaglio tumorali è indipendente dalla tecnica radioterapica impiegata ma dipende dal tipo tumorale e dalle vie di fuga dello stesso per cui si rimanda a definizione e delineazione dei CTV in accordo a linee guida internazionali.

Dal punto di vista tecnico è essenziale ripetere periodicamente durante il trattamento la TC di centratura per verificare eventuali cambiamenti anatomici (modificazioni della pervietà aerea dei seni, modificazione del tumore, dimagrimento) che evidenzino la necessità di ripianificazione.



## Registrazione e gestione della tossicità acuta

Si raccomanda che la registrazione della tossicità acuta avvenga con cadenza almeno settimanale in corso di trattamento ed è inoltre consigliata alla seconda e quarta settimana dal termine della radioterapia. La valutazione della tossicità è raccolta dal radioterapista oncologo con eventuale supporto da parte dell'infermiere professionale.

La registrazione delle eventuali tossicità deve avvenire mediante l'utilizzo di scale di tossicità validate (CTCAE v. 4.0 o RTOG/EORTC).

Si raccomanda la raccolta della tossicità relativa a: mucosite, dermatite, disfagia, iposcialia/scialorrea, disgeusia, nausea/vomito, dolore (quest'ultimo graduato secondo scale riconosciute, tra cui le più utilizzate sono la VAS e l'NRS), sintomi respiratori, fatigue.

Si raccomanda il monitoraggio settimanale periodico dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione in aria ambiente, temperatura corporea), del peso corporeo e degli esami ematochimici (questi ultimi secondo indicazione medica in pazienti che non eseguono chemioterapia concomitante). Vanno inoltre valutati i parametri per escludere SIRS (parametri vitali, albumina, PCR, emocromo, procalcitonina) e/o effetti collaterali da chemioterapia (neutropenia, insufficienza renale, ipomagnesemia ecc.) e/o processi infettivi.

È necessario avere, all'interno della singola struttura, linee guida per la gestione multidisciplinare della tossicità acuta (Terapia di supporto in Radioterapia. Una Guida Pratica Gruppo AIRO L.A.M. 2018).

Si raccomanda la possibilità di accedere ad un servizio di Terapia del dolore.

La gestione delle tossicità è in genere in regime ambulatoriale/day-hospital con erogazione di terapia di supporto e medicazioni ambulatoriali. È necessario che si possa accedere a posti letto in day hospital e/o degenza ordinaria (propri o con accesso ad altri reparti) per la gestione delle tossicità acute che richiedano l'attuazione di terapie di supporto non attuabili in regime ambulatoriale. In caso di non fattibilità di un ricovero in urgenza o nei giorni festivi (week end, festività ecc.), il paziente con tossicità acuta severa dovrà essere indirizzato a un Pronto Soccorso per la gestione del sintomo acuto.

Il trattamento radiante dovrebbe essere erogato in maniera continuativa. È pertanto fortemente raccomandato attuare tutte le manovre preventive e correttive per ridurre al minimo gli effetti collaterali acuti. In caso di sospensione del trattamento radioterapico (dovuto a

tossicità acuta e/o che a problematiche tecniche) si consiglia l'attuazione di protocolli compensatori.

### Requisiti della relazione clinica di fine trattamento

Si raccomanda che la lettera di fine terapia contenga (fare riferimento ad allegato #2):

- Anagrafica del paziente
- Comorbidità, allergie
- Caratteristiche della malattia: sede e sottosede, istologia, stadio
- Anamnesi oncologica
- Finalità del trattamento radiante
- Modalità del trattamento: caratteristiche della simulazione, tecnica utilizzata, apparecchiatura, energia e caratteristiche del fascio, ev. IGRT, durata complessiva del trattamento, sospensioni (durata e causa)
- Volumi di trattamento e dosi raggiunte sulle sedi di malattia macroscopica, sulle sedi ad alto rischio di diffusione microscopica e su quelle a basso rischio.
- Tolleranza al trattamento (tossicità acuta indicata sec. Scale internazionali)
- Grado di autonomia e disabilità
- Terapie impostate e tipo di medicazioni eseguite in corso di trattamento e consigliate alla dimissione (principio attivo, formulazione, dosaggio, via di somministrazione e posologia)
- Successivi appuntamenti per il proseguimento delle medicazioni e controllo clinico della tossicità
- Prescrizione della terapia riabilitativa e occupazionale
- Se eseguita una visita nutrizionale in corso di terapia, raccomandazione dietetiche fornite
- Raccomandazioni degli eventuali altri consulenti specialisti consultati in corso di terapia
- Referti di indagini eventualmente svolte
- Giorni di convalescenza

- Piano terapeutico per la continuità di cura/follow-up
- Programmazione delle visite di controllo clinico. In particolare è fortemente raccomandato che il paziente che abbia un appuntamento per un controllo a 2 o 4 settimane per il controllo della tossicità.
- Firma e Recapito telefonico del medico referente.

#### Requisiti visita di controllo (per approfondimenti si veda la sezione follow-up)

Si raccomandano controlli clinici ravvicinati al termine della RT fino alla regressione della tossicità acuta (<G2)

Nell'ambito di linee guida condivise e privilegiando comunque l'aspetto interdisciplinare delle procedure assistenziali il paziente viene rivisto in visite di controllo clinico per:

1. valutare la risposta al trattamento.

Le indagini richieste alla visita di controllo dipenderanno da sede e stadio di malattia nonché dalle finalità del trattamento. In caso di persistenza di malattia ridiscutere in ambito multidisciplinare il successivo programma.

2. monitorare e trattare eventuali effetti collaterali.

Ad ogni controllo è consigliabile raccogliere la tossicità (scala CTCAEv.5.03 o RTOG/EORTC) in termini di: dolore, iposcialia/xerostomia, disgeusia, odinofagia, disfagia, alterazione della voce, tinniti, ipoacusia, mucosite, tossicità dei tessuti sottocutanei iper/depigmentazione cutanea, fibrosi cutanea/sottocutanea, trisma, edema laringe, alterazione dello stato dentario, peso corporeo, fatigue.

Esami complementari:

- esame audiometrico ed impedenziometrico (soprattutto in caso di irradiazione delle strutture acustiche)
- valutazione oculistica per pazienti che irradiano neoplasie in prossimità delle strutture ottiche
- valutazione annuale endocrinologica per la funzionalità dell'asse ipotalamo ipofisario (soprattutto in pazienti con irradiazione dell'ipofisi)

- ecocolordoppler annuale dei tronchi sovraortici (soprattutto in pazienti con pregressa stenosi vascolare)
- valutazione della funzionalità tiroidea mediante dosaggio TSH in pazienti che abbiano ricevuto l'irradiazione del collo (ogni 6-12 mesi oppure in caso di sintomi)
- quando clinicamente indicato, valutazione dello stato nutrizionale, delle funzioni deglutitorie e/o fonatorie mediante visite specialistiche
- si suggerisce monitoraggio della qualità di vita del paziente mediante l'utilizzo di questionari dedicati
- fornire indicazioni (tempistica ed esami strumentali) da esibire al controllo successivo.
- Riguardo la durata dei controlli clinici, la frequenza degli appuntamenti e le indagini da eseguire, fare riferimento alle linee guida AIOM-AIOCC-AIRO e linee guida regionali.
- In caso di comparsa precoce di sintomatologia sospetta in senso di ripresa di malattia (locoregionale e/o a distanza) devono essere previste visite aggiuntive.

#### Indicazioni specifiche per la RT nelle singole sedi

##### *Cavo orale*

In linea generale, il trattamento radioterapico delle neoplasie del cavo orale è quasi esclusivamente post-operatorio.

La radioterapia esclusiva viene solitamente riservata a pazienti tecnicamente inoperabili o per i quali la morbidità chirurgica risulterebbe molto elevata o nei pazienti che rifiutano chirurgia.

Il trattamento adiuvante, associato o meno a chemioterapia, viene definito sulla base dello stadio di malattia e sulle caratteristiche anatomopatologiche del pezzo operatorio (dimensioni, stato dei margini, profondità di invasione, numero di linfonodi positivi, presenza di extracapsularità linfonodale, infiltrazione perineurale o linfovaskolare, ecc.).

- Per neoplasie di piccole dimensioni (T1-T2 con basso rischio di interessamento linfonodale) in aree accessibili e distanti dall'osso (labbra, lingua mobile, guancia, pavimento orale) valutare indicazione e fattibilità ad un trattamento di brachiterapia in alternativa ad una chirurgia (Kovács G, 2017).

- In caso di neoplasia del pavimento, lingua mobile, palato valutare indicazione e fattibilità del posizionamento di un distanziatore/abbassalingua al fine di ridurre la tossicità al cavo orale.
- In considerazione della motilità della lingua all'interno del cavo orale, considerare un margine CTV-PTV > 0.5 cm.

In caso di interventi chirurgici con ricostruzione includere nel volume profilattico post-operatorio il lembo chirurgico muscolare e la sede di ricostruzione mandibolare.

Per la definizione dei volumi di trattamento, oltre all'esame obiettivo, il medico radioterapista deve disporre dell'imaging diagnostico, dello schema e della descrizione delle lesioni iniziali, del referto dell'endoscopia, della descrizione dell'intervento chirurgico e del relativo referto anatomo-patologico.

Si evidenzia che alcuni dati di letteratura riportano che un intervallo di tempo tra chirurgia ed inizio della radioterapia adiuvante > 50 giorni ha un impatto negativo sui risultati oncologici. Laddove si verifici un ritardo non evitabile, sarebbe opportuno mettere in atto misure compensatorie, quali intensificazione del trattamento mediante frazionamenti moderatamente accelerati (HARRIS 2018).

È stato osservato che da una interruzione nelle prime tre settimane di trattamento > 2 giorni derivino risultati oncologici negativi. Tale dato sottolinea l'importanza del ricorso a strategie compensatorie, quali il recupero di una seduta nel weekend, la somministrazione di due sedute in un unico giorno a >6 ore di intervallo, un aumento della dose/frazione (CHIANG 2020).

In pazienti a rischio di sviluppare trisma radio-indotto, è necessario mettere in atto misure preventive, quali la riduzione della dose ai muscoli masticatori e/o all'ATM e alla pratica di esercizi di mobilizzazione attiva e passiva della mandibola.

### *Orofaringe*

- I dati di letteratura non consentono ancora oggi di proporre trattamenti differenziati in pazienti con tumore HPV correlato rispetto a pazienti con tumore non HPV correlato. Ad oggi, non è possibile utilizzare schemi di de-intensificazione dose e volumi in caso di tumori HPV correlati (Wirth L. J., 2019). I risultati dei primi studi randomizzati mostrano la non efficacia della de-intensificazione mediante associazione con Cetuximab. Una strada promettente sembra invece essere la selezione del paziente mediante

chemioterapia di induzione (De-intensification of therapy in human papillomavirus associated oropharyngeal cancer: A systematic review of prospective trials. Patel RR et al. Oral Oncol. (2020). In considerazione però dei numerosi dati di letteratura attualmente a disposizione, alcuni centri (Memorial Sloan Kettering Center) utilizzano nella loro pratica clinica una dose de-intensificata per l'irradiazione dei volumi a basso rischio (linfonodi elettivi).

- Le tecniche ad intensità modulata della dose (Intensity Modulated Radiation Therapy IMRT) sono fortemente raccomandate per la possibilità di minimizzare la tossicità cronica correlata al trattamento (xerostomia e disfagia). Tecniche 3D conformazionali sono altresì consentite.
- Per i pazienti trattati con chirurgia robotica sull'orofaringe (TORS Transoral Oropharyngeal Robot-assisted Surgery) tener conto del rischio di necrosi dei tessuti molli nella regione trattata con chirurgia (soft tissue necrosis) (Lukens 2014).
- In corso di follow-up in considerazione della più lenta risposta linfonodale nei tumori HPV correlati si consiglia un monitoraggio dei linfonodi a lenta risposta mediante l'utilizzo di TC-FDG-PET con TC eseguita con mdc. Tener pertanto conto di questo dato nella valutazione di risposta di malattia.
- I tumori HPV positivi hanno dimostrato sviluppare secondarismi a distanza anche in pazienti lungo sopravvissuti. Tener conto di questo dato nella valutazione della tempistica del follow-up (suggeriti controlli clinici fino a 10 anni nei pazienti HPV positivi).
- I pazienti con tumori HPV positivi dovrebbero essere indirizzati ad un counselling dedicato (Reich, M., et al. 2016).

### *Rinofaringe*

La radioterapia rappresenta la pietra miliare per il trattamento del tumore ed è una componente essenziale per il trattamento con intento curativo degli NPC non disseminati. Tecniche radioterapiche ad intensità modulata rappresentano oggi lo standard terapeutico. Infatti, una meta-analisi ha mostrato un miglioramento significativo dell'OS a 5 anni e della LC a 5 anni a favore dell'IMRT rispetto ad tecniche meno evolute. Inoltre è stata riportata una riduzione significativa della xerostomia tardiva, del trisma e del danno al lobo temporale. Inoltre,

l'IMRT ha migliorato la qualità di vita a lungo termine dei pazienti sopravvissuti nel tempo, rispetto alle tecniche convenzionali, sia nelle regioni endemiche che non endemiche.

La radioterapia dovrebbe iniziare entro un mese dalla biopsia. È noto che ritardare l'inizio del trattamento radioterapico dalla diagnosi è un fattore prognostico negativo per i pazienti affetti da carcinoma del distretto testa-collo. È stato dimostrato in studi caso-controllo (Chen P-P 2016) che prolungare il tempo di attesa per iniziare la radioterapia oltre le 4 settimane è un fattore prognostico negativo per la progressione libera da malattia e da metastasi a distanza nei pazienti con malattia in stadio avanzato che non ricevano chemioterapia adiuvante. L'inizio della radioterapia dopo 4 settimane l'esecuzione della biopsia è risultato un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza globale in uno studio di coorte, particolarmente se associato ad una durata della radioterapia superiore alle 10 settimane (Chen P-P 2016).

Rispetto alla tempistica dopo chemioterapia di induzione pochi sono i dati pubblicati, peraltro in area endemica. Un recente studio su quasi 300 pazienti raccomanda l'avvio della radioterapia quanto prima e stabilisce un trend di vantaggio in termini di OS, DFS e LC per pazienti che avviavano la radioterapia entro un intervallo < di 7 settimane dall'ultimo ciclo di Chemioterapia di induzione.

- In pazienti EBV+ si consiglia di monitorare l'andamento temporale dei valori di EBV DNA dopo il termine del trattamento radioterapico
- Valori elevati di EBV DNA post trattamento indicano pazienti a rischio di risposta incompleta. In questi pazienti, alcuni studi suggeriscono un consolidamento con chemioterapia adiuvante (Wang et al 2016).
- Nei soggetti affetti da carcinoma rinofaringeo metastatico, il numero di cellule tumorali circolanti (CTC) e le copie di EBV-DNA al baseline e dopo la prima linea di chemioterapia si sono rispettivamente dimostrati predittori di sopravvivenza libera da malattia e globale (You et al., Int. J. Cancer: 145, 2873–2883 [2019]). Sono stati definiti i seguenti cut-off: per le CTC, 12 cellule/7.5 ml di sangue al baseline, ed 1 cellula/7.5 ml di sangue dopo trattamento; per EBV-DNA, 10000 copie al baseline e 4000 dopo la prima linea di trattamento. Inoltre, entrambi queste variabili mantengono il proprio potere prognostico nel gruppo di pazienti con risposta radiologica completa o parziale, permettendo un'ulteriore significativa stratificazione prognostica nei good responders. Infine, la valutazione del potere diagnostico di questi parametri ha dimostrato un'elevata specificità (86%) ma scarsa sensibilità (42.3%) per le CTC, mentre EBV DNA ha elevata

sensibilità (81.3%) ma scarsa specificità (41%), suggerendo una possibile combinazione delle due variabili per avere un parametro ad elevato potere informativo;

- Esperienze preliminari hanno esplorato la possibilità di utilizzare EBV microRNA circolanti come biomarkers tumorali sierologici (Zhang et al., *Int. J. Cancer*: 136, E301–E312 [2015]). In particolare, miR-BART 7 e 13 si sono dimostrati potenziali marcatori diagnostici (sono espressi in maniera significativamente maggiore nei soggetti con carcinoma rinofaringeo) e predittivi di risposta al trattamento (la concentrazione sierologica si riduce dopo RT mentre non presenta una riduzione significativa in caso di persistenza di malattia).
- L'aderenza del trattamento alle linee guida ha un impatto notevole sulla prognosi. In uno studio retrospettivo di coorte su 1741 carcinomi rinofaringei estratti da un database nazionale statunitense nel periodo 2003-2006 (Schwam et al., *Clinical Oncology* 28 2016), è stato eseguito un confronto tra il trattamento ideale secondo le linee guida NCCN, ed il trattamento reale. Un paziente su 4 (26%) ha ricevuto un trattamento diverso dalle linee guida; gli stadi di malattia in cui questo è più frequente sono lo stadio I (per l'overtreatment associato all'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia) ed il IVc. Il discostamento dalle linee guida si è dimostrato un fattore prognostico negativo indipendente e si associa ad un aumentato rischio di morte (HR 1.46).
- Studi preliminari mostrano come la radioterapia a ioni carbonio a intensità modulata (IMCT) possa essere uno strumento efficace nelle recidive locali di carcinoma del rinofaringe già precedentemente radiotrattato (Hu J, Bao C, Gao J, et al. *Salvage treatment using carbon ion radiation in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Initial results. Cancer*. 2018;124(11):2427-2437)
- per quanto riguarda il paziente pediatrico, va sottolineata la scarsità di dati specifici per questa sottopopolazione, che in generale è molto poco rappresentata nei principali trials clinici. Il trattamento presenta una morbidità rilevante, anche per la possibilità di importanti tossicità tardive in un soggetto in crescita e per il rischio significativo di secondi tumori. In fase acuta, le tossicità principali riguardano le mucositi (col rischio di importante perdita di peso), le dermatiti e le neutropenie; le complicanze tardive comprendono la xerostomia, l'ipotiroidismo, il trisma, la fibrosi del collo e la disfagia, il calo dell'udito e il ritardo di crescita, ed impattano negativamente sulla qualità di vita in circa un terzo dei pazienti. In caso di trattamento chemioradioterapico, può essere valutato lo schema sequenziale (chemioterapia + radioterapia) invece del concomitante.



- Nella revisione della casistica del Gruppo AIRO HN è stata evidenziata una migliore sopravvivenza (globale e specifica) e un miglior controllo locale/locoregionale per D95% al PTV T superiori a 60 Gy e, ancor più, superiori a 65 Gy. (Lee et al, International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma'. IJROBP 2019). I dati sono stati evidenziati anche in una precedente pubblicazione di Ng nel 2014. (Ng WT et al. The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT. Oral Oncol 2014; 50(5):506-12).
- Un recente studio condotto all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano su 137 pazienti da carcinoma rinofaringeo evidenziava, con un follow-up mediano di 70 Gy, che pazienti con V95%>95.5% e D99%>63.8 Gy avevano statisticamente miglior controllo locoregionale a 5 anni rispetto ai pazienti che non incontravano questo constraints e che D99%>63.8 Gy era significativamente prognostica anche per sopravvivenza globale a 5 anni.
- Sulla base di queste considerazioni, data la disponibilità di moderne apparecchiature e di complessi sistemi di planning, il livello minimo tecnologico è rappresentato dalla IMRT, in particolare dalle tecniche volumetriche ad intensità modulata, nell'ambito di uno studio di ricerca.

Sono stati pubblicati in letteratura diversi studi dosimetrici che mostrano un potenziale vantaggio in termini di riduzione di dose agli organi a rischio, e pertanto di effetti collaterali, degli adroni rispetto alla radioterapia con fotoni

Pur non essendo le evidenze cliniche dell'impiego degli adroni di alto livello, i più recenti studi clinici prospettici indicano un potenziale vantaggio in termini di risparmio degli organi a rischio, in particolare per i casi avanzati, per pazienti selezionati sulla base del confronto tra piani rivali.

Gli adroni possono essere usati efficacemente in caso di necessità di re-irradiazione o in combinazione con i fotoni per migliorare la copertura dosimetrica dei CTV ad alto rischio.

- Le indicazioni al replanning (Adaptive RadioTherapy, ART) nei tumori del rinofaringe restano controverse. L'impatto del re-planning nel carcinoma rinofaringeo è stato valutato in 129 pazienti da Yang et al., evidenziando un vantaggio significativo in termini di qualità di vita e di controllo locale a due anni, senza significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale a 2 anni (Yang H 2012). I pazienti che maggiormente possono avvantaggiarsi dell'ART sono quelli con peso iniziale elevato (> 60 kg), elevato body

mass index (BMI) (> 21.5), perdita di peso (> 2.8 kg), chemioradioterapia, III-IV stadio (Yu-Chang Hu 2018).

- È stato riportato uno studio prospettico randomizzato che ha valutato la possibilità di ridurre la dose complessiva di radioterapia dopo chemioterapia di induzione al fine di migliorare i risultati in termini di tossicità tardiva a parità di sopravvivenza con risultati incoraggianti.

Per la definizione dei volumi di interesse e dei planning goals/constraints si rimanda alle linee guida internazionali recentemente pubblicate (Yang H 2012, Yu-Chang Hu 2018).

In un recente Trial di fase 3 nei pazienti metastatici la radioterapia sulla sede di malattia locoregionale nei responder dopo chemioterapia ha migliorato la sopravvivenza globale. Nel percorso di questi pazienti la radioterapia deve essere proposta nella discussione multidisciplinare (You R. JAMA Oncol. 2020;6(9):1345-1352. doi:10.1001/jamaoncol.2020.1808).

### *Laringe*

Nei casi di tumori laringei localmente avanzati la cui proposta terapeutica chirurgica preveda la rimozione completa della laringe (laringectomia totale) valutare l'indicazione e la fattibilità di una preservazione d'organo con radiochemioterapia.

In considerazione della sede non accessibile all'esame obiettivo diretto, è obbligatoria la valutazione con fibroscopia. Nei tumori piccoli e/o superficiali, l'endoscopia convenzionale a luce bianca (WL) presenta limiti sia di risoluzione che di contrasto che possono portare ad una scorretta diagnosi; in questi casi l'endoscopia con NBI (narrow-band imaging) può aumentare il tasso di riscontro di lesioni cancerose precoci.

Prevedere una valutazione nutrizionale (necessaria in pazienti con calo ponderale significativo o presenza di disfagia meccanica) e valutazione logopedica (in caso di disfagia meccanica). A questo scopo è consigliabile utilizzare scale di valutazione "patient related" come l'M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) e "operator reported" come l'EORTC QLQ 30 H&N 35. I pazienti dovrebbero essere periodicamente valutati per accertare l'eventuale presenza di sintomi "trigger" che segnalino problemi deglutitori. I questionari devono essere

somministrati prima del trattamento (baseline) e settimanalmente. La valutazione congiunta di nutrizionista e foniatra definisce l'eventuale necessità di studi e test aggiuntivi per accertare la presenza di aspirazione, per pianificare l'eventuale posizionamento di PEG, per impostare un programma di esercizi deglutitori mirati al fine di prevenire e/o ridurre il rischio di polmoniti ab-ingestis (Linee guida NCCN; Shindler 2015).

I tumori laringei sono spesso diagnosticati in pazienti forti fumatori e/o bevitori. In questi pazienti, le lesioni secondarie o primitive sincrone delle vie aereodigestive superiori non sono infrequenti.

È quindi consigliabile una valutazione di questi distretti con un esame endoscopico del digerente superiore ed una radiografia del torace; utili una broncoscopia e una TC del torace nei casi in cui gli esami standard rilevino casi sospetti. Nei pazienti etilisti è utile una valutazione ecografica dell'addome per indagare in modo più approfondito lo stato del parenchima epatico (Linee guida AIRO 2007).

Il paziente deve essere istruito a non deglutire durante l'acquisizione delle immagini TC di centratura di correzione del set-up e durante il trattamento.

Considerare la necessità di posizionare un bolus di 3-5 mm in corrispondenza delle regioni anatomiche con malattia infiltrante la cute o prossima ad essa, o in caso di coinvolgimento della commissura anteriore in caso di subottimale copertura con la tecnica di trattamento scelta tenendo in considerazione un aumentato rischio di tossicità cutanea attesa.

In caso di presenza di cannula tracheostomica sostituire l'eventuale cannula metallica con cannula in plastica.

Tecniche 3D conformazionali sono consentite soprattutto nelle neoplasie in stadio iniziale. È possibile che con la IMRT negli stadi iniziali si possa ridurre la tossicità a carico delle carotidi anche se non ci sono dati conclusivi a riguardo e non è definito un constraint per le arterie carotidi ma potrebbe esser presa in considerazione nei pazienti con patologie vascolari (Gujral DM 2017). Da valutare l'associazione della chemioterapia nei T2N0 (Saitoh et al. 2017). Le tecniche ad intensità modulata della dose (Intensity Modulated Radiation Therapy IMRT) sono raccomandate soprattutto nei pazienti con malattia localmente avanzata per la possibilità di minimizzare la tossicità cronica correlata al trattamento (soprattutto xerostomia).

Per lesioni superficiali, non visualizzabili alle indagini diagnostiche, la contornazione dei volumi di trattamento deve essere effettuata dal medico che ha eseguito la valutazione clinica

dell'estensione mucosa superficiale di malattia. In alternativa si deve disporre del filmato della fibroscopia eseguita dai chirurghi o della descrizione dettagliata dell'estensione di malattia.

In caso di pazienti trattati con chirurgia conservativa sulla laringe, le dosi di radioterapia sulla laringe residua devono tener conto del rischio di peggioramento della funzionalità laringea a lungo termine. In particolare una dose media alla Plica Ariepiglottica > 65Gy è correlata ad un aumentato rischio di inalazione ad un anno dalla RT.

### *Ipoфарinge*

Nei casi di tumori dell'ipofaringe localmente avanzati la cui proposta terapeutica chirurgica preveda la rimozione completa della laringe (laringectomia totale) valutare l'indicazione e la fattibilità di una preservazione d'organo con radiochemioterapia preceduta o meno da chemioterapia d'induzione (Yanagi 2016, SUN 2017).

Prevedere una valutazione nutrizionale (necessaria in pazienti con calo ponderale significativo o presenza di disfagia meccanica) e valutazione logopedica (in caso di disfagia meccanica). A questo scopo è consigliabile utilizzare scale di valutazione "patient related" come l'M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) e "operator reported" come l'EORTC QLQ 30 H&N 35. I pazienti dovrebbero essere periodicamente valutati per accertare l'eventuale presenza di sintomi "trigger" che segnalino problemi deglutitori. I questionari devono essere somministrati prima del trattamento (baseline) e settimanalmente. La valutazione congiunta di nutrizionista e foniatra definisce l'eventuale necessità di studi e test aggiuntivi per accertare la presenza di aspirazione, per pianificare l'eventuale posizionamento di PEG, per impostare un programma di esercizi deglutitori mirati al fine di prevenire e/o ridurre il rischio di polmoniti ab-ingestis (Linee guida NCCN; Shindler 2015).

Il paziente deve essere istruito a non deglutire durante l'acquisizione delle immagini TC di centratura di correzione del set-up e durante il trattamento.

In caso di presenza di cannula tracheostomica sostituire l'eventuale cannula metallica con cannula in plastica.

È possibile utilizzare sia tecniche 3D che IMRT ma preferire queste ultime per minimizzare al massimo i problemi di distribuzione di dose in particolare dovute a situazioni anatomiche di "collo corto" o particolare vicinanza del target a strutture critiche.

### *Naso e seni paranasali*

In assenza di livelli di evidenza di classe I, le indicazioni radioterapiche derivano da studi retrospettivi. La RT in regime curativo adiuvante è impiegata nella malattia localmente avanzata in un contesto terapeutico multimodale. In particolare, il trattamento adiuvante è indicato in presenza di margini chirurgici positivi, e/o di tumori in categoria T3 T4, in caso di elementi istologici di aggressività (invasione perineurale, emboli neoplastici). Tuttavia, anche negli stadi T2 sottoposti a chirurgia o con margini chirurgici close o positivi o in caso di elementi istologici di aggressività (invasione perineurale, emboli neoplastici, istologia sfavorevole, ad es. carcinoma a piccole cellule) anche in stadi limitati è raccomandata la RT postoperatoria. Studi retrospettivi hanno dimostrato che le tecniche ad intensità modulata consentono una riduzione delle tossicità tardive e potenziale miglioramento dei risultati oncologici.

- L'efficacia clinica dei trattamenti di protonterapia e ioni carbonio è stata riportata in diversi studi clinici recentemente pubblicati. Dal punto di vista tecnico è essenziale ripetere periodicamente durante il trattamento la TC di centratura per verificare eventuali cambiamenti anatomici (pervietà dei seni, modificazione del tumore) che evidenzino la necessità di ripianificazione (Ramaekers 2011, Li G, BMC Cancer 2020, Pasalik D Radiothre Oncol 2020 Fan M, Cancer 2020, Nenoff,L, Acta Oncol 2019, SHUSHARINA N JAppl Clin Med Phys, 2019, Koto M Int J Rad Oncol Biol Phys 2018).

Analisi di database nazionali evidenziano un possibile vantaggio di chirurgia + RT vs sola RT nei T4b. (Li R Eur Arch otolol 2019).

Nei pazienti non resecabili trattati con radioterapia IMRT +/- chemioterapia, il volume tumorale correla con la sopravvivenza (Ferella L, Tumori 2020).

Analisi di database nazionali sugli adenocarcinomi sinonasali evidenziano un beneficio della radioterapia sulla sopravvivenza per gli adenocarcinomi di alto grado (Shay A Laryngoscope 2020).

Nei carcinomi sinonasali indifferenziati (SNUC) trattati con chemioterapia di induzione la risposta a cht d'induzione modula il trattamento successivo: il trattamento radioterapico o radiochemioterapico è da preferire in caso di risposta parziale o completa all'induzione. In caso di non risposta (malattia stabile-progressione) il trattamento d'elezione è la chirurgia seguita da radio(chemio)terapia.

Prima di avviare un trattamento radiante, in considerazione della peculiarità della sede sono fortemente consigliate:

- visita oculistica e campo visivo. Schermo di Hesse-Lancaster (suggerito se diplopia a diagnosi)
- esame audiometrico e impedenzometrico
- profilo ormonale asse ipotalamo ipofisario
- ecocolordoppler tronchi sovraaortici
- è suggerito, compatibilmente all'estensione iniziale di malattia, predisporre durante la TC di centratura un dispositivo endorale per allontanare il palato duro dalla lingua mobile e pavimento orale onde ridurre il rischio di stomatite.

## RADIOTERAPIA PALLIATIVA

La radioterapia palliativa dovrebbe essere presa in considerazione nel setting avanzato nei pazienti non suscettibili di trattamento curativo e nel setting metastatico. La RT palliativa dovrebbe avere l'obiettivo del sollievo dai sintomi o dalla prevenzione di sintomi altamente prevedibili e invalidanti a fronte di una tossicità giudicata accettabile. Non esiste consenso sulla schedula più appropriata; solitamente vengono presi in considerazione un ipofrazionamento moderato o l'utilizzo della SBRT (ipofrazionamento spinto) laddove possibile.

## REIRRADIAZIONE

Nel caso venga posta indicazione da parte del team multidisciplinare ad una reirradiazione il trattamento dovrebbe essere effettuato non prima di 6 mesi dal termine del trattamento primario.

La reirradiazione dovrebbe essere effettuata in centri di maggiore affluenza e con expertise nel trattamento del distretto testa-collo.

L'indicazione ad una re-irradiazione deve tener conto di numerosi fattori tra i quali: caratteristiche del paziente (performance status, età, comorbidità, effetti collaterali del precedente trattamento radioterapico), caratteristiche dosimetriche del pregresso trattamento radiante, sede ed estensione della malattia. In caso di pazienti ad alto rischio di emorragia carotidea, si può valutare la proposta di un trattamento preventivo (stent oppure occlusione

carotidea). Il rapporto costo/beneficio del trattamento deve essere infine discusso e condiviso con il paziente al fine di confermare l'indicazione al trattamento.

## ONCOLOGIA MEDICA

### *Valutazione basale del paziente candidato ad un trattamento sistemico*

Il paziente da candidare ad un trattamento chemioterapico in ambito curativo può presentarsi alla diagnosi con:

- malattia localmente avanzata, già trattata chirurgicamente, ma con la presenza nell'esame istologico definitivo di fattori di alto rischio di ricaduta
- malattia localmente avanzata, ma comunque candidabile a trattamento chemioradioterapico (o biologico) alternativo alla chirurgia.

Nell'ambito palliativo, invece, il paziente può giungere all'attenzione dell'oncologo causa recidiva locoregionale di malattia, non più suscettibile di trattamento locale ovvero a causa di progressione di malattia con metastasi a distanza.

È importante spendere tempo nell'educazione di paziente e familiari (o comunque dei "caregivers") che dovranno occuparsi della gestione dei sintomi correlati al trattamento chemioterapico o al trattamento concomitante nel suo insieme. Costoro dovrebbero essere resi edotti della concreta possibilità che vi sia comparsa di infiammazione e dolore ingravescenti dalla seconda-terza settimana di trattamento in poi. Lo scopo è quello di far sì che tali tossicità

siano tempestivamente a noi segnalate ed affrontate con idonea terapia di supporto (nella fattispecie antalgica e nutrizionale) (Bossi et al., 2019).

Al termine della visita, se avviene separatamente dagli altri specialisti, è importante confrontarsi in particolare con il radioterapista su eventuali fragilità emerse, non solo di tipo medico ma anche sociali o nutrizionali, allo scopo di gestirle tempestivamente.

In caso di trattamento sistemico, l'oncologo si troverà a dover valutare un paziente candidato ad una delle seguenti opzioni terapeutiche:

- cisplatino in monoterapia concomitante a radioterapia
- cetuximab in monoterapia concomitante a radioterapia
- polichemioterapia contenente cisplatino, taxani e 5 Fluorouracile
- polichemioterapia contenente sali di platino + cetuximab.
- immunoterapia con anti-PD1
- anti-PD1 in associazione a polichemioterapia contenente sali di platino e 5-Fluorouracile (in attesa di approvazione da parte delle Autorità Regolatorie)

In tutti i casi si tratta comunque di pazienti complessi, che indi richiedono un approccio multidisciplinare ab initio, meritando altresì un inquadramento dal punto di vista internistico. Scopo di suddetto approccio è anche e soprattutto, valutare la presenza di comorbidità di rilievo, tra cui alterazioni di tipo cardiovascolare, immunitario, renale o epatico che eventualmente possono interferire con il programma terapeutico proposto.

### **Anamnesi oncologica e non**

- Raccolta dell'anamnesi voluttuaria.

Se presente storia di potus attivo, consigliare la sospensione valutando la necessità di supporto psicologico ed inquadramento epatologico.

Se presente abitudine al fumo, valutare se attiva o pregressa e calcolare i pack/year per poter successivamente utilizzare tale parametro nella stratificazione di rischio del paziente, eventualmente correlandola con la presenza/assenza di HPV positività.

Consigliare sospensione del fumo.



- Raccolta dell'anamnesi non oncologica, terapie non oncologiche in corso, allergie, rete sociale.

L'impatto di eventuali comorbidità sugli outcomes ottenibili con i trattamenti proposti potrebbe essere indagato con l'adult comorbidity evaluation (ACE 27), mentre lo stato generale del paziente dovrebbe essere sempre descritto con una scala validata (Karnofsky oppure ECOG).

L'utilizzo di tali strumenti può consentire un passaggio univoco di informazioni tra addetti ai lavori soprattutto nell'atto di raccogliere e condividere dati clinici.

Richiedere valutazione cardiologica basale con ECG ed ecocardiogramma color doppler. Prendere visione di esami ematici generali (emocromo, funzione renale con clearance della creatinina, profilo epatico ed esami nutrizionali (albumina, proteine totali sideremia ecc.). Se non disponibili nell'ultimo mese richiederli a breve. Valutare eventuali alterazioni neurologiche preesistenti in anamnesi o all'esame obiettivo che possano controindicare l'utilizzo di taxani quando facenti parte del programma. Indagare la presenza di tinniti o alterazioni dell'udito. Valutare se pregresse o sincrone all'esordio di malattia: se sospetto di ipoacusia e soprattutto se paziente candidato a trattamento CT/RT concomitante in particolare sui distretti di rinofaringe, ipofaringe o ghiandole salivari richiedere esame audiometrico.

Inoltre, i pazienti con età superiore ai 65 anni dovrebbero essere sottoposti a valutazione CGA (Comprehensive Geriatric Assessment), che include l'analisi dello stato funzionale, delle comorbidità, dello stato nutrizionale, delle condizioni psicologiche, delle funzioni cognitive e del supporto sociale. Questa valutazione permette di identificare eventuali aree di vulnerabilità da migliorare prima di iniziare la terapia, in associazione alla stima dell'aspettativa di vita e all'identificazione di comorbidità che possano incrementare il rischio di sviluppare gravi effetti collaterali.

### **Assenza di controindicazioni al trattamento ipotizzato**

In tali pazienti è di fondamentale importanza spiegare obiettivi e finalità della proposta terapeutica, riportare per iscritto l'esito del colloquio perché il paziente, i familiari o il Curante possano ripercorrerlo e discutere criticità del trattamento, indi gli effetti collaterali e la loro gestione. È inoltre conveniente spiegare che più figure professionali saranno coinvolte nella gestione della malattia e del trattamento e l'importanza di tale collaborazione (Bossi and Alfieri, 2016).

Ultimo, ma non meno importante è valutare o far valutare da infermieri dedicati il patrimonio venoso, tenendo presente che:

un buon accesso venoso centrale è importante sia per l'infusione dei farmaci chemioterapici sia per la somministrazione, temporanea o meno, di sostanze nutritive per via endovenosa, ovviamente nel caso in cui le inevitabili difficoltà nell'alimentazione la rendano necessaria. Gli accessi venosi centrali più comuni sono rappresentati da sistemi a lunga durata e chiusi (PORT) o dispositivi a medio termine e aperti (PICC o midline).

Il PORT è un dispositivo di accesso vascolare totalmente impiantabile che consente un rapido accesso venoso per infondere soluzioni ed eseguire prelievi ematici. Per queste sue caratteristiche può rimanere in sede diversi anni.

Questo dispositivo permette l'immediata diluizione dei farmaci (riducendo notevolmente il danno che alcuni di questi hanno sulle vene periferiche) e la possibilità di eseguire prelievi ematici senza plurimi traumatismi; esso richiede inoltre minima manutenzione con ridotto rischio di infezione ed infine permette una totale libertà di movimento e assenza di medicazione esterna, durante la pausa infusione. Sicuramente il PORT è gravato da maggiori complicanze legate alla procedura di inserimento (pneumotorace, infezioni) ed al suo permanere (occlusioni, TVP) pertanto lo si deve considerare nel caso di un paziente candidato ad un periodo di terapia medio-lungo o che non sia in grado per ragioni personali o sociali di garantire l'adeguata manutenzione ed igiene di sistemi aperti.

Il PICC (peripherally inserted central catheter) è un catetere venoso centrale inserito perifericamente all'altezza del braccio (v. basilica) con l'aiuto di ecoguida; il dispositivo richiede una minima "manutenzione" ma riduce il rischio di infezioni e di trombosi venosa centrale; il suo utilizzo è consentito sia in ambito ospedaliero che domiciliare; consente libertà di movimento e rende i frequenti trattamenti farmacologici meglio tollerati.

Prima di avviare qualsivoglia trattamento oncologico, è opportuno che il paziente sia valutato dal punto di vista nutrizionale, dal momento che circa il 25-57% dei pazienti presenta un grado variabile di malnutrizione già alla diagnosi; pertanto è indicata una valutazione e counseling nutrizionale basale prima dell'avvio delle terapie utilizzando strumenti di screening validati. In pazienti che presentino un intake nutritivo inferiore al 50% del fabbisogno nei 5 gg precedenti la visita o nei pazienti che abbiano perso > 5% del loro peso nell'ultimo mese o ancora >10% del peso negli ultimi 6 mesi, andrebbe valutata la possibilità di procedere ad alimentazione enterale

d'emblée, e pertanto dovrebbe essere programmata una procedura quale andrebbe considerata una procedura quale apposizione di PEG o SNG (EH et al., 2019).

In particolare, la PEG andrebbe valutata in quei pazienti che riceveranno RT su orofaringe e muscolatura associata e che, pertanto, presentano il maggior rischio di mucosite, dolore e disfagia per un prolungato periodo anche dopo il trattamento.

## **Principali trattamenti sistemici nella malattia locoregionale**

### **Chemioterapia associata a RT**

Il trattamento con cisplatino concomitante a radioterapia trova indicazione, come da linee guida AIOM e NCCN:

- nel trattamento postoperatorio dei tumori squamosi di tutte le sottosedì (Amit et al., 2019) compresi i tumori sino-nasali con alto rischio di ricaduta (margini coinvolti e/o interessamento extracapsulare dei linfonodi);
- in presenza di metastasi laterocervicali da carcinoma squamoso a primitività ignota.

La chemioterapia neo-adiuvante può essere presa in considerazione solo nei pazienti in stadio avanzato (III-IV) e deve essere soppesata alla luce dell'elevata tossicità (poco più della metà dei pazienti riescono a completare il trattamento). Un indicatore prezioso per valutare l'eventuale chemioterapia adiuvante, oltre al performance status del paziente ed alla tossicità già dimostrata durante il trattamento concomitante, è la mancata negativizzazione di EBV-DNA nel sangue. La chemioterapia neoadiuvante trova un suo razionale nella riduzione del tasso di metastasi a distanza, che rappresenta il pattern di fallimento principale dopo l'avvento del trattamento chemioradioterapico concomitante con IMRT. Questa opzione può essere presa in considerazione in soggetti a maggior rischio di metastasi a distanza (in particolare, i soggetti con elevato carico di malattia a livello linfonodale), ma è importante che il performance status del paziente consenta l'induzione senza inficiare il successivo trattamento concomitante.

Il paziente con ricaduta loco-regionale (non più candidabile ad un trattamento locale) e/o con metastasi a distanza è candidabile ad una strategia terapeutica palliativa con la finalità di rallentare l'evoluzione della malattia.

Ciò detto, nel setting recidivato-metastatico, considerando tutte le sottosedì di malattia, il trattamento standard è ancora rappresentato da un trattamento di combinazione tra cisplatino 100 mg/mq g1° (oppure carboplatino AUC 5) + 5 Fluorouracile 1000 mg/mq/die gg1°-4° ev ic

q21 e cetuximab con dose carico al g<sup>1°</sup> di 400 mg/mq e successive somministrazioni settimanali di 250 mg/mq (Yanamoto et al., 2018). Il trattamento così riportato dovrebbe essere proseguito fino ad un massimo di 6 cicli e in presenza di beneficio si dovrebbe proseguire il trattamento con cetuximab di mantenimento fino a progressione o tossicità limitante.

Il trattamento così condotto ha dimostrato di conferire un beneficio statisticamente significativo sia in termini di PFS che di OS, oltre a migliorare la qualità di vita, e pertanto deve essere proposto a tutti i pazienti fit.

Un approccio alternativo può essere rappresentato da schemi che omettano il 5 fluorouracile a favore di un taxano. Due sono i regimi supportati da dati: il primo è costituito da cisplatino 100 mg/mq + paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni x 4-6 cicli, in associazione a cetuximab dose carico al g<sup>1°</sup> di 400 mg/mq e successive somministrazioni settimanali di 250 mg/mq (Bossi et al., 2017); il secondo è rappresentato da cisplatino 75 mg/mq g<sup>1°</sup> + taxotere 75 mg/mq g<sup>1°</sup> q 21 x 4 cicli + cetuximab dose carico al g<sup>1°</sup> di 400 mg/mq e successive somministrazioni settimanali di 250 mg/mq + GCSF (Guigay J et Al, 2019).

Sono peraltro già disponibili i dati di efficacia dello studio di fase III che supporta l'utilizzo di immunoterapia in prima linea con pembrolizumab 200 mg tot ev q 21 in monoterapia per pazienti con PDL1 tissutale iper-espresso (CPS>20) o con pembrolizumab + chemioterapia contenete cisplatino (cisplatino 100 mg/mq g<sup>1°</sup> (oppure carboplatino AUC 5) + 5 Fluorouracile 1000 mg/mq/die gg<sup>1°-4°</sup> ev ic q21 in tutti i pazienti a prescindere dallo status di PDL1 (Burtness B. et al., 2019) per cui a breve questa opzione andrà discussa con i pazienti (Sturzt et al., 2017; Cohen et al., 2019).

Pazienti unfit per comorbidità o sintomi della malattia possono ricevere monochemioterapie con finalità sintomatiche (sale di platino o taxani), ma in alternativa a questa opzione deve sempre essere discussa l'opzione di sola terapia di supporto.

In alternativa a questa proposte i pazienti devono essere valutati per inserimento in protocolli clinico-sperimentali.

I pazienti, infine, con malattia ricorrente o metastatica in progressione durante o entro 6 mesi da una terapia contenente platino sono candidabili ad immunoterapia con Nivolumab alla dose di 240 mg (flat dose) ogni 15 giorni (Harrington et al., 2017).

I tumori sino-nasali avanzati sono candidabili a chemioterapia sistemica contenente platino in accordo con le condizioni del paziente. I pazienti in questo stadio dovrebbero vedere attivate sin da subito la rete di cure simultanee/cure palliative.

### **Paziente in trattamento d'induzione (precT/rT nel carcinoma rinofaringeo, nel setting localmente avanzato operabile e non operabile)**

Prima di avviare tale programma il paziente deve essere sottoposto a valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiogramma, valutazione della funzione renale e di possibili alterazioni neurologiche preesistenti che possano controindicare l'utilizzo di un taxano o del cisplatino (in caso di ipoacusia di grado severo).

Il trattamento andrebbe avviato entro 10 giorni dalla diagnosi e relativa decisione terapeutica.

Premedicazione ed idratazione devono essere effettuate come da linee guida; la terapia antibiotica profilattica è somministrata tra il 7° ed il 14° giorno del ciclo come da schemi pubblicati.

Non è consigliata la profilassi con terapia con G-CSF profilattici.

Ad ogni ciclo è importante valutare le tossicità, il peso, i sintomi correlati con particolare attenzione a dolore ed uso di terapie antalgiche. È fondamentale mantenere un elevato grado di comunicazione con il radioterapista allo scopo di aggiornarlo circa l'evoluzione della terapia e per concordare il timing della rivalutazione di malattia (dopo due cicli nella malattia in trattamento con finalità di organ preservation; al termine dei tre cicli nei pazienti candidati a RT o CT/RT sequenziale). La simulazione e l'inizio del trattamento RT esclusivo o combinato devono avvenire a circa 4 settimane dall'ultimo ciclo di polichemioterapia.

L'esito del trattamento neoadiuvante deve essere rivalutato in sede multidisciplinare, in presenza sia del chirurgo che del radioterapista e possibilmente del radiologo dedicato.

La prima visita ambulatoriale deve essere programmata a circa 10-12 settimane dalla fine del trattamento. Al termine del trattamento curativo deve essere consegnata al paziente una lettera in cui vengono fornite indicazioni chiare sulla gestione della terapia antalgica e sintomatica; sono riportati i recapiti telefonici, fax e mail, nonché i nomi dei medici di riferimento; sono richiesti gli esami ematici e radiologici (ad esempio, TC o RM massiccio facciale e collo con e senza mdc a circa 8-10 settimane) da portare alla visita di controllo per la valutazione della risposta (allegato 2). È necessario inoltre spiegare al paziente ed ai caregivers l'importanza di continuare a monitorare in maniera intensiva le condizioni cliniche (febbre, astenia, malessere generale, disturbi respiratori, peso) fino alla prima visita ambulatoriale,

avvalendosi anche di un diario aggiornato quotidianamente. Esami ematici completi con emocromo, funzione renale, epatica, PCR ed albumina devono essere richiesti ogni 15 gg, ma possono essere anticipati qualora il quadro clinico lo richieda. A questo riguardo, è fondamentale coinvolgere il Curante nel monitoraggio della condizione clinica del paziente.

### **Trattamento chemio-radioterapico concomitante**

Sia in fase postoperatoria che curativa il trattamento concomitante standard è rappresentato da cisplatino 100 mg/mq g1° q 21 x 3 cicli.

Il primo ciclo di cisplatino dovrebbe essere somministrato, se possibile, in concomitanza al primo giorno di radioterapia o comunque entro la prima settimana di trattamento radiante.

Data la possibilità di danno tubulare renale da cisplatino, il trattamento andrebbe somministrato con abbondante idratazione endovenosa rappresentata da sodio cloruro 0.9% 2000 cc + 20 mEq di KCl e 50 mEq di MgSO<sub>4</sub> da infondersi in circa tre ore tra prima e dopo il cisplatino (Saito et al., 2017).

Sono inoltre altamente raccomandate premedicazione e trattamento antiemetico secondo linee guida nazionali ed internazionali (Hashimoto et al., 2020; mascc.org guidelines).

In alternativa allo schema trisettimanale, il cisplatino può essere proposto a cadenza settimanale con dosi di 40 mg/mq /settimana x 7 settimane durante il trattamento curativo e per 6 settimane nel setting postoperatorio; in ogni caso questo approccio non deve essere considerato di prima scelta soprattutto nel setting postoperatorio ed in sedi diverse dal rinofaringe.

La dose minima efficace di cisplatino nel trattamento concomitante è considerata 200 mg/mq totali durante il trattamento (Szturz et al., 2017; Noronha et al., 2019; Szturz et al., 2019).

Il carboplatino non rappresenta un'alternativa terapeutica standard in questo setting e soprattutto nel trattamento postoperatorio (Aguiar et al., 2016; Noronha et al., 2017; Porceddu et al., 2020; Patimarattanan et al., 2020).

È necessario richiedere al paziente esami bioumorali prima dell'avvio della chemioterapia, da espletarsi il giorno stesso o al massimo entro 2 giorni da essa.

Nei giorni in cui viene somministrata la chemioterapia, è buona regola eseguire: visita medica con esame obiettivo, rilevazione di altezza, peso del giorno con valutazione dell'ultima settimana ed ECOG performance status.

È necessario controllare se vi siano variazioni nella eventuale terapia farmacologica concomitante e riverificare eventuali allergie, istruire il paziente sulla gestione dei principali effetti collaterali della chemioterapia e riportare i consigli terapeutici in maniera chiara sulla lettera data al paziente in dimissione.

Va concordato il timing degli esami di controllo (ematochimici) eventualmente successivi al trattamento e devono essere acquisiti eventuali contatti telefonici o mail per monitorare eventuali tossicità (Crona et al., 2017).

### **Trattamento con cetuximab e radioterapia**

In pazienti non candidabili a cisplatino concomitante a radioterapia ed affetti da neoplasie squamose localmente avanzate di tutte le sottosedi del distretto cervico-facciale, eccetto il cavo orale, il cetuximab (anticorpo chimerico anti EGFR) rappresenta una importante opzione terapeutica.

Cetuximab in combinazione a radioterapia non ha indicazione: nel setting postoperatorio, nel trattamento del carcinoma rinofaringeo e nei carcinomi sino-nasali.

Nel trattamento delle neoplasie localmente avanzate non operabili, di tutte le sottosedi, compresi i sino-nasali, il trattamento concomitante esclusivo (come sopra descritto) rappresenta l'opzione standard, ma in base ai dati di letteratura anche un trattamento polichemioterapico contenente cisplatino 75 mg/mq + taxotere 75 mg/mq g1° + 5Fluorouracile 750 mg/mq/die gg1°-4° q 21 seguito da RT esclusiva può essere considerato in casi selezionati (chemio-radioterapia sequenziale).

Il trattamento polichemioterapico necessita di una premedicazione e di una adeguata idratazione come da linee guida AIOM e dovrebbe essere associato a terapia antibiotica profilattica tra il 7° ed il 14° giorno del ciclo. Utile valutare il polimorfismo della diidropirimidina deidrogenasi (DPYD), enzima chiave del catabolismo del 5-FU, prima di avviare terapia con fluoroderivati. Approccio da non considerare standard resta la strategia terapeutica sequenziale, costituita ossia da polichemioterapia di induzione con cisplatino 75 mg/mq + taxotere 75 mg/mq g1° + 5Fluorouracile 750 mg/mq/die gg1°-4° q 21 x 3 cicli seguita da chemio e radioterapia

concomitante (Lowe et al., 2018; ZR et al., 2018). Quest'ultimo può essere considerato in pazienti fit con malattia bulky ed elevato rischio di progressione sistemica anche al fine di valutare la biologia della malattia prima di intraprendere un trattamento concomitante che potrebbe essere di scarsa utilità e gravato da elevata tossicità locale.

Il farmaco viene somministrato per via endovenosa a cadenza settimanale, iniziando con una dose carico di 400 mg/mq la settimana prima di avviare il trattamento concomitante e successive dosi settimanali di mantenimento di 250 mg/mq per un totale di 8 somministrazioni complessive. Dati presenti in letteratura indicano quale numero "minimo" e sufficiente quello di 5 dosi di cetuximab. Ogni infusione è preceduta da premedicazione endovenosa con antistaminici e steroidi come da scheda tecnica per il noto rischio di reazioni allergiche.

Il giorno del trattamento dovrebbero essere effettuati: visita medica con esame obiettivo, rilevazione di altezza, peso del giorno con valutazione dell'ultima settimana ed ECOG performance status.

È necessario controllare se vi siano variazioni nella eventuale terapia farmacologica concomitante e riverificare eventuali allergie.

Il Paziente va istruito sulla corretta gestione dell'igiene della cute e della follicolite determinata dal farmaco. Deve essere valutato tutte le settimane allo scopo di impostare, se necessario, adeguata terapia antibiotica ed applicare medicazioni specifiche soprattutto nelle ultime settimane del trattamento concomitante. I consigli terapeutici devono essere riportati in maniera chiara sulla lettera di dimissione e devono essere acquisiti eventuali contatti telefonici o mail per monitorare eventuali tossicità.

### **Durante il trattamento sistemico concomitante a RT**

La visita oncologica deve essere eseguita in concomitanza alle somministrazioni della chemioterapia (una volta ogni tre settimane in caso di cisplatino trisettimanale, una volta la settimana se sale di platino settimanale o cetuximab).

È importante monitorare le tossicità (inaspettate tossicità ematologiche, gastroenteriche, dolore, o infezioni) ed avvalersi della consulenza dei colleghi internisti se ritenuto necessario.

È fondamentale condividere le informazioni cliniche di rilievo con il radioterapista oncologo.

Dalla terza settimana di trattamento concomitante:



- è indicato inserire tra gli esami ematochimici di controllo il dosaggio della PCR (anche in assenza di sintomi clinici). In caso di febbre ( $T > 38^{\circ}\text{C}$ ), è necessario richiedere esami ematici, PCR e RX torace. Eventuali foci infettivi o sepsi devono essere gestiti secondo linee guida e quanto condiviso nella consensus sulla gestione degli effetti collaterali durante CT/RT è necessario monitorare il peso (settimanalmente e nei casi critici quotidianamente). In caso di perdita di peso maggiore del 10% è necessario posizionare un sondino nasogastrico e richiedere una valutazione nutrizionale. In assenza di un recupero nei 10 giorni successivi, deve essere presa in considerazione la PEG (linee guida SINPE e ESPEN).
- è importante indagare la presenza di dolore del paziente (quantificando la sua intensità e la necessità di farmaci antidolorifici), la dieta (tipologia di cibi e loro consistenza, quantità, difficoltà alla deglutizione) e il suo stato emotivo. Inoltre, devono essere forniti consigli nutrizionali e sulla gestione delle mucose e della cute.
- è importante istruire paziente e familiari sulle modalità di contatto con il Centro e sulla gestione di eventuali emergenze.

### **Paziente che avvia trattamento con polichemioterapia nell'ambito di un trattamento neoadiuvante**

Una volta definita la strategia ed accertata la compliance del paziente ad essa, il trattamento dovrebbe essere avviato entro una decina di giorni.

### **Paziente che avvia trattamento palliativo (polichemioterapia + cetuximab)**

È di cruciale importanza verificare la capacità di adesione ad un trattamento settimanale e/o la capacità di aderire ad un protocollo clinico-sperimentale quando indicato (ED et al., 2020). Importante identificare un caregiver con cui condividere le terapie di supporto e la gestione di eventuali scadimenti delle condizioni generali.

Prima di iniziare il trattamento, è importante valutare la necessità di un presidio per la nutrizione e/o per la protezione delle vie respiratorie; deve essere esplorata l'eventuale possibilità di includere il paziente nell'ambito di un protocollo clinico-sperimentale.

### **Paziente che avvia trattamento palliativo con immunoterapia**

Sebbene l'immunoterapia sia generalmente ben tollerata rispetto alla chemioterapia, il meccanismo d'azione dei nuovi agenti immunoterapici si traduce in un peculiare profilo di tossicità caratterizzato dagli eventi avversi immunorelati (irAEs) che possono potenzialmente interessare qualsiasi organo o apparato; è necessaria quindi una continua ed attenta anamnesi per il precoce riconoscimento clinico e la gestione delle manifestazioni da tossicità immunoterapica.

Prima dell'inizio del trattamento immunoterapico è utile sottoporre i pazienti ad esame obiettivo, raccolta di dati anamnestici completi comprensivi di eventuali patologie cutanee, endocrine, del distretto gastrointestinale, respiratorie, cardiovascolari, muscolo-scheletriche, neurologiche, malattie infettive croniche e/o infezioni recenti; in particolare andrebbero raccolte informazioni riguardo possibili patologie autoimmuni che necessitino di terapia steroidea o immunosoppressiva. Pazienti con patologie autoimmuni attive, sottoposti a terapia immunosoppressiva sistemica in trattamento con dosi di prednisone superiori ai 10 mg/die sono stati generalmente esclusi dagli studi clinici per immunoterapia (AF et al., 2020; AIOM.it, linee-guida).

### **Paziente con malattia avanzata in trattamento**

Ad ogni visita è necessario indagare la presenza di dolore o altri sintomi e valutare il performance status e il peso corporeo del paziente

Esami ematici completi devono essere effettuati ogni 3 settimane, mentre l'emocromo settimanalmente. La PCR ed esami nutrizionali vanno richiesti secondo necessità.

Durante il trattamento è importante gestire gli effetti collaterali del trattamento in maniera coordinata e multidisciplinare.

È importante rilevare e segnalare eventuali difficoltà nel contesto socio-familiare, coinvolgendo il curante anche con contatto telefonico diretto.

In caso di deterioramento del quadro, deve essere discusso ed avviato con il paziente, il caregiver ed il Curante un programma di continuità assistenziale comprensivo di cure palliative.

### Neoplasie del rinofaringe

Il trattamento con cisplatino concomitante a radioterapia come primo atto terapeutico (esclusivo) è indicato nelle forme localmente avanzate del rinofaringe e rappresenta una valida opzione nelle forme localmente avanzate di orofaringe, base della lingua, laringe, ipofaringe e seni paranasali (LG AIOM e NCCN.org, clinical practice guidelines). Nei tumori di rinofaringe, l'associazione cisplatino-taxani dimostra un'alta efficacia, e, comparato con il regime cisplatino-fluorouracile, risulta statisticamente migliore sulla DFS. (Chemotherapy regimens containing taxanes or fluorouracil in nasopharyngeal carcinoma. Which better? Jing-Lin Mi Oral Oncology 74 (2017) 34-39).

Nel tumore del rinofaringe, stadio IV non metastatico, viene proposta una chemioterapia d'induzione seguita da una chemio-radioterapia (IMRT) concomitante (Wai Tong Ng, Current management of stage IV nasopharyngeal carcinoma without distant metastasis, Cancer Treatment Reviews 85 (2020) 101995).

Per i tumori del rinofaringe localmente avanzati è possibile anche valutare chemioterapia d'induzione con gemcitabina (1000 mg/mq giorni 1,8) e cisplatino (80 mg/mq giorno 1) ogni 21 giorni (Zhang et al., 2019).

I pazienti con malattia avanzata del rinofaringe sono candidati in prima linea a schemi polichemioterapici standard come sale di platino (cisplatino 100 mg/mq oppure carboplatino AUC 5) + 5 Fluorouracile 1000 mg/mq/ die ev ic gg1°-4° oppure cisplatino 80 mg/mq g1°+ gemcitabina 1000 mg/mq g1°,8° q 21 x 6 cicli (quest'ultimo rappresenta al momento l'opzione "di scelta" avendo ottenuto in studi clinici migliori risultati in termini di sopravvivenza ed attività rispetto al "vecchio" standard cisplatino-5FU) (Zhang L et al. 2016; Perri F et al. 2019). Dalla seconda linea in poi, invece, si utilizzano monochemioterapie o anche immunoterapia in accordo con le condizioni del paziente (Chen et al., 2019).

Nel trattamento chemio-radioterapico concomitante il cisplatino può essere proposto a cadenza settimanale con dosi di 40 mg/mq /settimana x 7 settimane durante il trattamento curativo e per 6 settimane nel setting postoperatorio; in ogni caso questo approccio non deve essere considerato di prima scelta soprattutto nel setting postoperatorio.

## **FOLLOW-UP**

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare indicate nel follow-up sono:

- US
- TC
- RM
- $^{18}\text{F}$  FDG PET, PET/TC
- scintigrafia ossea

Come raccomandato dalle linee guida internazionali, gli esami clinici effettuati a controlli regolari sono indicati nei pazienti affetti da SCC delle alte vie aero-digestive sottoposti a trattamento chirurgico, chemioterapico e radioterapico da soli o combinati.

La diagnosi precoce della presenza di persistenza/recidiva di malattia è infatti in molti casi di importanza fondamentale per indirizzare il paziente verso una chirurgia di salvataggio, ove indicata.

Non esiste una sicura evidenza scientifica che indichi una ottimale strategia nella sorveglianza radiologica dei pazienti con SCC del distretto testa-collo, in particolare non esiste chiara evidenza del fatto che l'utilizzo sistematico dell'imaging radiologico nel follow-up migliori la prognosi di questi pazienti.

Generalmente la RM, integrata con imaging di diffusione, è considerata tecnica di elezione, superiore alla TC nell'identificazione della persistenza e recidiva di malattia. Tuttavia, in relazione alla mancanza di studi che confrontino le tecniche in modo diretto, il livello di evidenza scientifica di questa affermazione è classificabile come "expert opinion" (livello IV).

Nel follow-up dei tumori dei seni paranasali in particolare la RM permette alcuni rilevanti vantaggi quali la migliore discriminazione tra secreti ritenuti ed un'eventuale recidiva, l'analisi con maggiore risoluzione di contrasto degli elementi utilizzati per la ricostruzione (in particolare la plastica durale), l'identificazione più precisa di eventuali complicanze.

L'US, eventualmente integrata da FNA, può fornire informazioni integrative in presenza di dubbio clinico o radiologico di ripresa/persistenza di malattia linfonodale, sebbene abbia molti limiti nei pazienti trattati con chemio-radioterapia, in relazione alla presenza di necrosi nei residui linfonodali.

Da una analisi retrospettiva dei lavori della letteratura emerge che nei pazienti con SCC delle alte vie aero-digestive la  $^{18}\text{F}$  FDG PET/TC è la metodica con il più elevato valore predittivo negativo per la diagnosi di persistenza/ recidiva locale di malattia e di localizzazioni a distanza. Tale metodica di imaging è tuttavia caratterizzata da valore predittivo positivo relativamente basso, che impone in caso di sospetta positività la correlazione con l'imaging morfologico.

[Raccomandazioni per il follow-up:](#)

## **STADIAZIONE LOCOREGIONALE**

Controlli clinici: ogni 3/4 mesi i primi due anni, poi semestrali fino al quinto, poi annuali. È indispensabile avvalersi di strumentazione dedicata (endoscopia, fibroscopia, NBI); per i tumori delle alte vie aereodigestive è consigliabile eseguire sempre una panendoscopia per escludere anche tumori metacroni.

Pazienti sottoposti a trattamento chirurgico (cavo orale, orofaringe, ipofaringe, nasosinusali):  
RMN (I scelta), TC (se RMN non disponibile o controindicata) entro 6 mesi dal termine del trattamento, poi ogni 6 mesi nei primi due anni; annuale tra il terzo e quinto anno. <sup>18</sup>F FDG PET/TC nei casi dubbi.

Pazienti sottoposti a (chemio)-radioterapia (rinofaringe, orofaringe, ipofaringe, nasosinusali):  
<sup>18</sup>F FDG PET/TC a 12 settimane (se possibile TC con mdc).

Se <sup>18</sup>F FDG PET/TC dubbia/positiva approfondimento con RMN (o TC se RMN non disponibile o controindicata).

Poi <sup>18</sup>F FDG PET/TC o RM (o TC) a 1 anno. Poi RMN (o TC) ogni 6 mesi nei primi due anni, poi annuale tra il terzo e quinto anno.

Se <sup>18</sup>F FDG PET/TC non disponibile RMN (I scelta) o TC (II scelta) a 8 settimane. Poi ogni 6 mesi nei primi due anni poi annuale tra il terzo e quinto anno.

Laringe: Nei tumori in stadio iniziale può essere sufficiente controllo clinico con fibroscopia e NBI (narrow band imaging) (ogni 2 mesi il primo anno, ogni 4 mesi il secondo, semestrali fino al quinto). Nei casi dubbi o nei tumori in stadio avanzato è indicato approfondimento radiologico mediante TC o RMN con bobina dedicata: semestrale i primi due anni e annuale fino al quinto.

RM (I scelta nei tumori glottici trattati conservativamente con RT o chirurgia laser,) se le caratteristiche tecniche della apparecchiatura e l'expertise radiologico lo consentono)

## **STADIAZIONE SISTEMICA**

Pazienti con neoplasia in stadio localmente iniziale alla diagnosi (T1-T2 N0), forti fumatori:  
TC torace annuale (suggerita).

Pazienti con neoplasia in stadio localmente avanzato (T3-T4 o N+) alla diagnosi:

Stadiazione sistemica annuale con <sup>18</sup>F FDG PET/TC o TC total body + scintigrafia ossea.

La cadenza dei controlli clinico-radiologici deve comunque essere personalizzata in base al rischio specifico di recidiva di malattia (stadio, stato dei margini, tipo di trattamento, grado, istotipo) ed eventualmente protratta oltre il quinto anno di follow up.

Viceversa, oltre i 5 anni il follow up può essere demandato al MMG (Curante); è fondamentale rilasciare una relazione dettagliata riguardante la storia oncologica del paziente e suggerire cadenza e modalità dei controlli. Inoltre, è importante assicurare una via di comunicazione preferenziale del MMG con gli specialisti che hanno curato il paziente in modo da poter ottenere in tempi rapidi una loro valutazione in caso di dubbia recidiva. Tuttavia, in modo particolare per l'orofaringe, è consigliabile eseguire una visita specialistica otorinolaringoiatrica o chirurgica maxillo-facciale annuale.

## ALLEGATO 2.

Informazioni generali		
Nome Cognome :		Cartella clinica :
Telefono :		Email:
<b>Staff curante (Nomi, riferimento)</b>		
Tutor del percorso:		
MMG:		
Chirurgo:		
Oncologo Radioterapista :		
Oncologo Medico:		
Altri :		
Sintesi del trattamento		
<b>Diagnosi</b>		
Tipo tumore/sede /istologia :		Anno diagnosi :
Stadio: IVa		
<b>Trattamento completato</b>		
Chirurgia <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Data (anno):
Chirurgia /sede/istologia pTN :		
Radioterapia <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Area trattata:	Terminata (anno):
Terapia sistemica <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Concomitante a radioterapia <input type="checkbox"/> Neoadiuvante		
Nome del farmaco		Terminata (anno)
<input type="checkbox"/> Carboplatino		
<input type="checkbox"/> Cisplatino		
<input type="checkbox"/> Paclitaxel		
<input type="checkbox"/> Fluorouracile		
<input type="checkbox"/> Cetuximab		
<input type="checkbox"/> Altro		
Segni o sintomi persistenti al termine della terapia <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No (specificare) :		
<b>Trattamento in corso</b>		
Terapie in corso <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Tipo	Durata prevista	Effetti collaterali attesi
Follow-up		
<b>Programmazione visite cliniche</b>		
Specialista	Cadenza	



### ALLEGATO 3.

Raccomandazioni rivolte a MMG e ai clinici coinvolti nel follow-up dei pazienti con tumore testa e collo

1. *Follow-up per diagnosi di recidiva o di metastasi e riconoscimento secondi tumori (fare riferimento a LG AIOCC per gli esami e le tempistiche suggerite)*
  - Il MMG e il clinico specialista sono tenuti a educare il paziente circa i segni e i sintomi associati a sospetto di recidiva di malattia;
  - Il MMG indirizzerà il caso sospetto allo specialista a conclusione del follow-up.
  
2. *Valutazione degli effetti tardivi secondari alla malattia e al suo trattamento*

Ad ogni visita di follow-up, ma anche in quelle ad opera del MMG, si valuteranno i seguenti parametri:

- a. Paralisi nervo spinale accessorio, in presenza della quale il paziente va indirizzato a terapia riabilitativa.
- b. Dolore cervicale, neuropatie, spasmi muscolari in presenza dei quali il Paziente va indirizzato a terapia riabilitativa a cui associare terapia farmacologica (per es gabapentin) o a terapia locale con tossina botulinica.
- c. Disfunzione della spalla. È necessario valutare il grado di deficit e vanno indicate misure riabilitative attraverso esercizi autogestiti dal Paziente (nei casi lievi) o dietro prescrizione dello specialista fisiatra.
- d. Trisma: valutazione dell'entità del trisma ed eventuale invio del Paziente a terapia riabilitativa e odontoiatra/gnatologo. In presenza di dolore è utile terapia farmacologica.
- e. Disfagia, inalazione, stenosi: in presenza di queste condizioni è necessario lo studio della deglutizione e successiva terapia riabilitativa, dieta appropriata e, se necessario, dilatazioni endoscopiche.

- f. Reflusso gastroesofageo: trattamento con adeguata terapia medica e educazione del Paziente appropriata (cuscino alto, non bere 3 ore prima di coricarsi, evitare alcolici e fumo).

Informare il Paziente circa il rischio di sviluppare tumore esofageo. Riferire il Paziente al gastroenterologo se i sintomi dopo terapia appropriata non regrediscono.

- g. Linfedema: l'edema dei tessuti profondi deve essere monitorato dallo specialista che abbia dimestichezza con l'esame endoscopico. L'edema dei tessuti superficiali può beneficiare di terapia fisica locale (massaggi e linfodrenaggio).
- h. Fatigue: si raccomanda di ricercare la causa fra anemia, ipotiroidismo, depressione, disturbi del sonno, dolore e di trattare il quadro in modo appropriato. In assenza di cause si raccomanda attività fisica e supporto psicologico.
- i. Alterazioni e perdita del gusto: si raccomanda di riferire il Paziente al dietista.
- j. Perdita udito, equilibrio, neuropatia vestibolare: si raccomanda di riferire il Paziente allo specialista otorinolaringoiatra, audiologo, e/o neurologo.
- k. Disturbi del sonno/apnee: monitoraggio del quadro (con eventuale esecuzione di polisonnografia), ricerca della causa (ostruzione nasale, ostruzione faringea, decubito) e sua correzione. È utile anche l'umidificazione dell'ambiente.
- l. In presenza di disturbi della voce (disfonia, disartria) si raccomanda di riferire il paziente al logopedista.
- m. Ipotiroidismo: diagnosi e terapia appropriata.
- n. Per l'igiene orale, carie, periodontopatie si raccomanda di riferire il Paziente a controlli odontoiatrici periodici, evitare fumo e alcol.
- o. Xerostomia: si raccomandano sciacqui orali senza alcol, dieta ipoglicemica, non piccante, evitare caffeina, e cibi acidi.
- p. Osteonecrosi: si raccomanda il riconoscimento precoce di tumefazione/dolore della mandibola e invio del Paziente al chirurgo.
- q. Candidosi/infezioni orali: in presenza di infezioni non responsive ad antifungini si raccomanda di inviare il Paziente a specialista (odontoiatra, stomatologo, otorinolaringoiatra).

- r. Alterazioni della percezione dello schema corporeo e dell'immagine del sé: è necessario fornire al Paziente un supporto psicologico.
- s. Stress/depressione/ansia: si raccomanda monitoraggio periodico con questionario validato ed eventuale invio del Paziente allo psichiatra/ neurologo.

### 3. *Promozione della salute*

- a. Informazione: si raccomanda di fornire al Paziente tutte le informazioni eventualmente richieste circa l'esito della cura e gli effetti tardivi, le cure possibili e gli esiti previsti.
- b. Peso: si raccomanda di fornire adeguate informazioni per il mantenimento di un peso appropriato.
- c. Attività fisica: si raccomanda di riferirsi a linee guida internazionali ([http:// cancer-codeeurope.iarc.fr/index.php/it/](http://cancer-codeeurope.iarc.fr/index.php/it/)).
- d. Nutrizione: si raccomanda di riferirsi a linee guida internazionali ([http:// cancer-codeeurope.iarc.fr/index.php/it/](http://cancer-codeeurope.iarc.fr/index.php/it/)), tenendo conto di eventuali disturbi della deglutizione.
- e. Smettere di fumare.
- f. Igiene orale/dentale.

### 4. *Coordinamento delle cure*

- a. È necessaria la pianificazione delle attività di cura e assistenza di concerto con gli specialisti oncologi.
- b. È necessaria la comunicazione fra tutti gli specialisti.
- c. È necessaria l'inclusione del caregiver.

## APPENDICE

### Elementi necessari per la documentazione diagnostico-terapeutica

#### PARTE GENERALE COMUNE E A TUTTE LE DISCIPLINE

- Anagrafica del paziente
- Caratteristiche della malattia (istologia, sede e sottosede, stadio clinico), se già accertata
- Comorbidità
- Allergie
- Abitudini voluttuarie (fumo espresso in pack/year, alcool). Per pazienti forti fumatori e bevitori consigliare la sospensione valutando programmi di supporto
- Caregiver
- Anamnesi non oncologica
- Anamnesi oncologica
- Raccolta della documentazione istologica e radiologica già in possesso del paziente. Se necessario richiedere completamento degli esami necessari per la stadiazione locoregionale e/o sistemica
- Esame obiettivo
- Performance status (espresso secondo la scala di Karnofsky Performance Status o ECOG)
- Dolore (espresso con scale multidimensionali o monodimensionali come NRS o VAS)
- Stato nutrizionale (valutare la necessità di consulto nutrizionale o avvio di nutrizione artificiale ed eventuale presenza di disfagia meccanica (valutazione logopedica e studio funzionale della deglutizione se necessario). Oltre alla valutazione oggettiva della disfagia (mediante scale come EORTC QLQ 30 H&N 35), si consiglia di utilizzare anche scale soggettive (p.e. MD Anderson Dysphagia Inventory MDADI). Anche in assenza di sintomi specifici, per pazienti con calo ponderale significativo (> 10% negli ultimi 3 mesi o fragili) è necessario valutare la necessità di una nutrizione enterale o il posizionamento di PEG profilattica.

Valutazione di eventuali sintomi respiratori (dispnea, tirage)

- Valutazione dello stato odontoiatrico
- Valutazione dello stato psico-sociale e qualità di vita (se possibile attraverso la somministrazione di questionari validati come FACT, MDADI, EORTC ecc.)
- Valutazione del caregiver e della rete sociale del paziente
- Per pazienti con comorbidità significative valutare gli ultimi controlli effettuati presso lo specialista di riferimento
- Conclusioni in cui si illustra lo stadio del paziente
- Programma terapeutico

Se il programma terapeutico è stato già stabilito in sede si raccomanda di illustrare chiaramente al paziente il percorso terapeutico proposto, gli obiettivi e gli effetti collaterali (acuti e cronici) attesi.

Se disponibili, fornire informative scritte relative al suo percorso terapeutico.

#### Valutazione chirurgica

- Esame obiettivo completo con fibroscopia

#### Valutazione radioterapica

- Anamnesi non oncologica: raccogliere i dettagli di patologie che potrebbero avere impatto sull'indicazione e programmazione del trattamento radiante come patologie autoimmuni, presenza di pace-maker, ecc.
- In caso di pregressa radioterapia raccogliere i dettagli tecnici del pregresso piano di cura radioterapico
- Richiedere esami ematochimici di routine, compresa la funzionalità tiroidea

#### Valutazione di Oncologia Medica

- Valutazione cardiologica (elettrocardiogramma e ecocardiogramma color doppler)
- Valutazione epatologica (soprattutto per i pazienti con potus attivo)

- Valutazione di eventuali patologie neurologiche (in caso di utilizzo dei taxani)
- Valutazioni di eventuali patologie dell'udito (in caso di utilizzo di platino)
- Richiedere esami ematochimici di routine

realizzato con il contributo incondizionato di

**MERCK**