



**Linee guida**

# **TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO**

**Edizione 2014**



**Coordinatore:** Lisa Licitra

**Segretario Scientifico:** Giacomo G. Baldi

**Estensori:**

Gemma Gatta  
Giuseppina Calareso

**Referee:**

**AIOM** Laura Locati

**AIRO** Daniela Alterio  
Almalina Bacigalupo  
Annamaria Cerrotta  
Vitaliana De Sanctis

**AIOCC** Giulio Cantù  
Cesare Grandi  
Livio Presutti  
Enrico Sesenna  
Giuseppe Spriano  
Giovanni Succo

**AIOM**

Marco Benasso  
Paolo Bossi  
Francesco Caponigro  
Maria Grazia Ghi  
Marco Carlo Merlano  
Cecilia Moro

**AIOCC/SIO**

Fausto Chiesa

**AIRO**

Renzo Corvò

**SIAPEC-IAP**

Eugenio Maiorano

## Indice

1. Aspetti generali .....	8
1.1 Introduzione.....	8
1.1.1 Epidemiologia .....	8
1.1.2 Eziopatogenesi, istologia e storia naturale.....	8
1.1.3 Modalità di diffusione linfonodale .....	11
1.2 Stadiazione clinica e patologica.....	11
1.3 Diagnostica per immagini e strumentale .....	12
1.3.1 RM con contrasto.....	12
1.3.2 TC con mdc.....	13
1.3.3 PET-TC FDG.....	13
1.3.4 Ecografia.....	13
1.3.5 Altri esami.....	13
1.4 Indicazioni generali al trattamento radicale (Stadi I e II).....	14
1.5 Indicazioni generali alla associazioni di terapia medica e radioterapia (Stadi III e IV-M0) ....	14
1.5.1 Carcinomi squamosi cervico-cefalici.....	15
1.5.1.2 Preservazione della funzione laringea .....	17
1.5.1.3 Trattamento adiuvante .....	19
1.5.1.4 Chemioterapia di induzione .....	20
1.6 Indicazioni generali ai ritrattamenti con radioterapia .....	21
1.7 Indicazioni generali ai ritrattamenti .....	22
1.8 Fattori prognostici e predittivi di risposta e tossicità .....	22
1.9 Indicazioni generali al trattamento palliativo .....	23
1.9.1 Indicazioni generali alla radioterapia palliativa.....	23
1.9.2 Indicazioni generali alla terapia medica palliativa .....	23
1.10 Valutazione della tossicità.....	24
1.10.1 Tossicità acuta.....	24
1.10.2 Tossicità tardiva .....	25
1.11 Indicazioni generali alla terapia di supporto .....	27
1.11.1 Trattamenti antivirali in pazienti con infezione virale attiva sottoposti a chemioterapia ....	27
1.12 Il follow-up .....	28
1.13 Neoplasie testa-collo ed età avanzata .....	30
1.13.1 Chirurgia .....	31
1.13.2 Radioterapia .....	31
1.13.3 Trattamento combinato radio-chemioterapico.....	32
1.13.4 Recidiva di malattia e localizzazioni a distanza .....	32
1.13.5 Raccomandazioni conclusive.....	33
1.14 Bibliografia essenziale .....	33
2. Carcinomi del cavo orale .....	40
2.1 Introduzione.....	40
2.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione.....	40
2.3 Indicazioni terapeutiche generali.....	41
2.3.1 Trattamento del tumore primitivo.....	41
2.3.1.1 Neoplasie di limitata estensione (T1) .....	41
2.3.1.2 Neoplasie ad estensione intermedia (T2).....	41
2.3.1.3 Neoplasie avanzate (T3-T4).....	42
2.3.2 Trattamento del collo .....	42

2.3.2.1 Assenza di adenopatie (cNO) .....	42
2.3.2.2 Presenza di adenopatie .....	43
2.4 Note di tecnica radioterapica .....	43
2.5 Chemioterapia pre-operatoria .....	43
2.6 Risultati attesi .....	43
2.7 Follow-up .....	43
2.8 Bibliografia essenziale .....	44
3. Carcinoma del rinofaringe .....	44
3.1 Introduzione .....	44
3.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione .....	45
3.3 Indicazioni terapeutiche generali .....	45
3.4 Note di tecnica radioterapica .....	46
3.5 Risultati attesi .....	46
3.6 Follow-up .....	46
3.7 Re-irradiazione .....	47
3.8 Bibliografia essenziale .....	47
4. Carcinomi dell'orofaringe .....	48
4.1 Introduzione .....	48
4.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione .....	48
4.2.1 Ricerca di HPV .....	49
4.3 Indicazioni terapeutiche generali .....	49
4.3.1 Chirurgia .....	49
4.3.2 Radioterapia .....	49
4.3.3 Chemioterapia .....	50
4.4 Note di tecnica radioterapica .....	50
4.5 Risultati attesi .....	50
4.6 Follow-up .....	51
4.7 Bibliografia essenziale .....	51
5. Carcinomi dell'ipofaringe .....	51
5.1 Introduzione .....	51
5.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione .....	52
5.3 Indicazioni terapeutiche generali .....	52
5.4 Chemioterapia .....	52
5.5 Note di tecnica radioterapica .....	53
5.6 Risultati attesi .....	53
5.7 Follow-up .....	53
5.8 Bibliografia essenziale .....	53
6. Carcinomi della laringe .....	54
6.1 Introduzione .....	54
6.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione .....	55
6.3 Indicazioni terapeutiche generali .....	55
6.3.1 Preservazione laringea .....	56
6.4 Note di tecnica radioterapica .....	56
6.5 Trattamento .....	56
6.5.1 Tumori limitati della laringe sovraglottica (stadio I-II) .....	56
6.5.2 Tumori avanzati della laringe sovraglottica (stadio III-IV) .....	56
6.5.3 Tumori limitati della laringe glottica (stadio I-II) .....	57
6.5.4 Tumori della laringe glottica localmente avanzati (stadio III – IV) .....	57
6.5.5 Tumori della laringe sottoglottica .....	57

6.6	Follow-up .....	57
6.7	Bibliografia essenziale .....	58
7	Carcinomi delle cavità nasali e dei seni paranasali.....	58
7.1	Introduzione.....	58
7.2	Inquadramento clinico del paziente e stadiazione .....	59
7.3	Indicazioni terapeutiche generali.....	59
7.4	Note di tecnica radioterapica.....	60
7.5	Risultati attesi.....	60
7.6	Follow-up .....	61
7.7	Bibliografia essenziale .....	61
7.8	Appendice TNM CAVITA' NASALI E SENI ETMOIDALI 7a Edizione .....	62
8.	Carcinomi delle ghiandole salivari .....	63
8.1	Introduzione.....	63
8.2	Inquadramento clinico del paziente e stadiazione .....	63
8.3	Indicazioni terapeutiche generali.....	64
8.4	Note di tecnica radioterapica.....	65
8.4.1	Radioterapia esclusiva.....	65
8.5	Risultati attesi.....	65
8.6	Malattia recidivata e/o metastatica .....	65
8.7	Bibliografia essenziale .....	66
8.8	Appendice 1 WHO 2005 .....	66
8.9	Appendice 2 GHIANDOLE SALIVARI 7a Edizione .....	67
9.	Metastasi linfonodali del collo a sede primitiva ignota .....	68
9.1	Introduzione.....	68
9.2	Inquadramento clinico del paziente e stadiazione .....	68
9.3	Indicazioni terapeutiche generali.....	68
9.4	Note di tecnica radioterapica.....	70
9.5	Risultati attesi.....	70
9.6	Bibliografia essenziale .....	70
10.	Figure.....	71
11.	Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	109

*Allegato: Tabelle GRADE evidence profile*

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN\*\* oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE\*\*\* (se presenti).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
<b>B</b>	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Positiva debole</b>

### (1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio **SIGN**, la qualità dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D) che sintetizzano i livelli di evidenza dei singoli studi\*\*\*\*. Ogni lettera indica la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

#### Qualità dell'evidenza SIGN

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

### (2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

**(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE**

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Positiva Forte</b>	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
<b>Positiva Debole</b>	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
<b>Negativa Debole</b>	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
<b>Negativa Forte</b>	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

**Note:**

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

\*\* SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

\*\*\* GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

\*\*\*\*LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

## 1. Aspetti generali

### 1.1 Introduzione

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

#### 1.1.1 Epidemiologia

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano in Italia circa il 3% di tutti i tumori maligni (M+F); ogni anno si diagnosticano circa 12.000 nuovi casi. Il tasso di **incidenza** (standardizzato sulla popolazione europea) è di **16 casi per 100.000 italiani** all'anno, mentre in Europa (paesi dell'Unione Europea) è pari a 18 per 100.000.

I tassi di incidenza sono più elevati nelle regioni settentrionali rispetto a quelle centro-meridionali e insulari. Sempre in Italia, il rischio di ammalarsi è 7 volte più alto nei maschi che nelle femmine; l'incidenza è particolarmente alta in Veneto con un tasso di 48 per 100.000 negli uomini e 8 per 100.000 nelle donne [1].

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

Il 24% di tutti i nuovi casi di tumori maligni della testa e del collo viene diagnosticato in pazienti con età superiore ai 70 anni; si stima che l'incidenza in questo sottogruppo di pazienti possa arrivare al 34% nei prossimi 10 anni e al 54% nei prossimi 20 anni. Nella popolazione anziana, risultano più colpite le donne rispetto agli uomini; la percentuale di pazienti con i più comuni fattori di rischio (fumo e alcol) tende a diminuire con l'età [2]. Anche nei pazienti anziani l'istologia prevalente è rappresentata da carcinomi spinocellulari (oltre il 90%); le sedi più frequentemente colpite sono l'ipofaringe (30.2%), l'orofaringe (21.4%), il rinofaringe (15.6%) e il cavo orale [3]. Poiché esistono sostanziali differenze epidemiologiche in rapporto alle varie localizzazioni nell'ambito del distretto cervico-cefalico, queste verranno trattate singolarmente sede per sede.

#### 1.1.2 Eziopatogenesi, istologia e storia naturale

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

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

Il 75% delle neoplasie della testa e del collo sono causate dall'associazione tra **fumo e alcol**. Il contributo individuale di fumo e alcol al rischio è stato analizzato di recente [4]. Il fumo in non bevitori è associato con un aumentato rischio di sviluppo soprattutto di neoplasie laringee. Solo il 7% delle neoplasie di questo distretto riconosce un'eziologia da alcol in pazienti che non sono mai stati esposti al fumo.



L'infezione da papilloma-virus (soprattutto l'HPV16 e molto meno frequentemente l'HPV18) [5-6-7] è spesso alla base di neoplasie orofaringee (soprattutto tonsilla) anche quando non coesistono i comuni fattori di rischio. Si tratta di neoplasie spinocellulari spesso poco differenziate, quasi sempre non cheratinizzanti, che compaiono in giovane età, non precedute da lesioni paraneoplastiche clinicamente rilevabili e che sono principalmente correlate alle abitudini sessuali (numero di partner, sesso orale). Circa il 70% delle neoplasie orofaringee negli USA sono HPV positive e nel mondo si registra un trend di incidenza in significativa crescita anche se con livelli assoluti molto differenti fra diversi paesi. La frequenza in Italia, sia pur non marcata come quella statunitense o nordeuropea, mostra comunque progressiva tendenza all'aumento. La positività all'infezione da HPV è un fattore prognostico favorevole indipendentemente dal tipo di terapia determinato anche dalla maggiore sensibilità del tumore alla chemioterapia e radioterapia rispetto alla forme HPV non relate. Tale peculiare comportamento biologico è almeno in parte attribuibile ai meccanismi molecolari coinvolti nella tumorigenesi HPV-correlata, comprendenti l'inattivazione epigenetica dei prodotti proteici dei geni soppressori tumorali Rb e p53 e non la mutazione dei rispettivi geni, come nei carcinomi squamosi alcool e/o fumo indotti.

L'interesse verso questo virus è motivato dai recenti progressi sulle possibilità terapeutiche legate alla vaccinazione contro l'HPV per il cancro cervicale e dalle implicazioni che questo potrebbe avere ai fini preventivo. Poiché il meccanismo eziopatogenetico della malattia HPV correlata è sostanzialmente diverso rispetto a quello della malattia non HPV correlata, il diverso profilo biologico della cellula tumorale HPV positiva potrebbe avere un impatto importante per quanto concerne l'attività di nuovi farmaci biologici inclusi i vaccini terapeutici. Inoltre, la migliore prognosi delle neoplasie da HPV potrebbe identificare una categoria di pazienti potenzialmente candidabili a trattamenti meno aggressivi. Rimane inoltre ancora da esplorare il significato clinico della coesistenza, in un sottogruppo di casi, di infezione da HPV ad alto rischio in carcinomi squamosi del cavo orale insorti in pazienti con anamnesi di abuso di fumo di tabacco ed alcol. Alcune recenti evidenze sembrerebbero indicare l'esistenza di un effetto sinergico fra HPV e fumo di tabacco [8]; ciò costituirebbe quindi il razionale presupposto per l'esistenza di una "terza classe" di tumori, con rischio biologico intermedio fra le forme classiche, alcool/fumo correlate, e quelle HPV-indotte.

L'infezione da **EBV** ed alcune abitudini alimentari (consumo di pesce e cibi in salamoia) sono i principali fattori di rischio per i carcinomi del rinofaringe che, anche per tale motivo, sono più frequenti in alcune popolazioni (paesi asiatici e nord-africa) [9-10]. I carcinomi che insorgono in pazienti con infezione da EBV sono solitamente non cheratinizzanti e colpiscono soggetti giovani. La presenza del virus nelle cellule tumorali e il riscontro di EBV-DNA può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali (es. sarcomi e linfomi).

L'incidenza di neoplasie del distretto cervico-cefalico è inoltre più elevata nei pazienti affetti da anemia di Fanconi, malattia in cui l'instabilità genetica alla base della malattia predispone anche allo sviluppo di altre neoplasie (ematologiche e solide) [11].

L'età avanzata è ritenuta essere, da sola, un fattore di rischio importante per lo sviluppo di queste neoplasie; l'abbassamento delle difese immunitarie, l'aumento di mutazioni e la ridotta capacità di riparazione del DNA aumentano l'incidenza di tumore nella popolazione anziana [12].

Poiché i fattori di rischio sono comuni a neoplasie di altri distretti come esofago e polmone, non è infrequente riscontrare neoplasie primitive multiple, sincrone o metacrone. La distinzione fra tumore primitivo o malattia metastatica polmonare è spesso difficile ed a volte impossibile in presenza di carcinomi squamocellulari. La determinazione dello stato di HPV sul tumore polmonare può identificare eventuali secondarismi da carcinomi orofaringei, se HPV positivi.

**2. Istologia:** nella grande maggioranza dei casi i tumori della testa e del collo sono carcinomi squamocellulari a vario grado di differenziazione (ICDO 8070/3); varianti diverse sono comunque tutte riportate nella classificazione WHO del 2005 (carcinoma verrucoso, carcinoma basaloide, carcinoma squamoso papillare, carcinoma a cellule fusate, carcinoma squamoso acantolitico, carcinoma adenosquamoso) [13]. Fra i carcinomi vi sono anche tumori maligni di tipo salivare (vedi istologia nella

sezione tumori delle ghiandole salivari), ma anche tumori neuroendocrini (carcinoide tipico, atipico, carcinoma a piccole cellule).

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

Il rischio di metastasi ai linfonodi dipende dalla sede (più o meno ricca di drenaggio linfatico) e, in alcuni distretti, aumenta in rapporto allo spessore del tumore primitivo; il rischio è stato definito soprattutto per le neoplasie del cavo orale (**lingua e pavimento**) [14].

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

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

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

**4. Secondi tumori nella regione del distretto cervicofacciale:** si distinguono 2 tipi di secondi tumori che originano nel distretto cervico facciale. Un tipo presenta le stesse caratteristiche genetiche del tumore primario (concetto di “field cancerization”, nel 30% circa dei casi) altri presentano invece caratteristiche genetiche differenti (second primary). La patologia molecolare (es mutazione p53) potrebbe venire in aiuto per distinguere l'origine del secondo tumore [16].

**5. Stato mutazionale dei carcinomi del distretto cervicofacciale:** diversi lavori hanno affrontato la complessità genetica dei tumori ad origine squamocellulare delle prime vie aereo-digestive [16-17]. In particolare è stato evidenziato come l'esposizione a fattori di rischio come il tabacco piuttosto che la positività per HPV, porti allo sviluppo di scenari tra loro eterogenei dal punto di vista molecolare. Infatti, mentre i primi albergano un numero maggiore di mutazioni, la patologia HPV-relata mostra aspetti qualitativamente differenti; ad esempio è noto il rapporto inversamente proporzionale tra mutazione inattivante di TP53 e positività per HPV. Queste osservazioni pongono le basi molecolari per la notevole eterogeneità osservata nella pratica clinica.

Oltre a danni genomici già noti a carico di TP53, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, e HRAS, è recentemente emerso un ruolo significativo anche per NOTCH1 che regolerebbe 2 geni potenzialmente modulabili come HES/HEY. Tuttavia, a differenza delle osservazioni in patologie oncologiche di altri distretti, è stato associato ad un ruolo di onco-soppressore. Più in generale, è emerso come nei carcinomi del distretto testa-collo sia predominante la perdita di geni onco-soppressori, piuttosto che l'acquisizione di oncogeni attivanti della genesi e della progressione tumorale. Questa osservazione riflette la difficoltà nell'individuare specifici target (driver) molecolari per la patologia cervico-facciale.

### 1.1.3 Modalità di diffusione linfonodale

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

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



Altre stazioni linfonodali sono i linfonodi retrofaringei, parafaringei, parotidei, facciali, retroauricolari e occipitali

Questa classificazione, originariamente proposta in ambito chirurgico [19] e successivamente adottata anche in ambito radioterapico, è stata rielaborata per facilitarne l'impiego e l'applicazione su immagini radiologiche assiali nell'ambito della pianificazione radioterapica [20-21-22].

La probabilità di interessamento dei vari livelli è molto diversa a seconda della sede e dello stadio della neoplasia primitiva, pertanto questo argomento verrà trattato in modo più dettagliato nei capitoli relativi alle singole sedi di malattia.

## 1.2 Stadiazione clinica e patologica

La classificazione viene comunemente effettuata utilizzando il sistema TNM (UICC/AJCC 7<sup>a</sup> Edizione) [23], in cui il fattore T rappresenta il tumore primitivo, l'N i linfonodi regionali e l'M le metastasi extra-regionali. Vengono di seguito riportate le regole generali per la classificazione dei carcinomi della testa e del collo, rinviando ai singoli capitoli la descrizione dettagliata delle varie sedi, con le eventuali peculiarità.

Per molte sedi anatomiche la suddivisione per categorie di T viene effettuata sulla base della dimensione massima in cm fino al T3 (T1 = fino a 2 cm; T2  $\geq$  2-4 cm; T3 > 4 cm) e il T4 in genere è caratterizzato dall'estensione diretta ad altri organi o dall'interessamento di specifiche strutture anatomiche o di sedi diverse dalla sottosede di insorgenza della neoplasia. Inoltre il T4 è suddiviso in T4a definito "moderately advanced local disease" e T4b "very advanced local disease".

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

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

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

La stadiazione patologica, dopo intervento chirurgico, aggiunge informazioni riguardo la prognosi ed è importante ai fini della scelta del trattamento post-operatorio. Mentre gli stadi pT1-T3 sono definiti solo da

criteri dimensionali, lo stadio pT4 è definito in base alla presenza d'infiltrazione di strutture anatomiche specifiche.

Riguardo la diffusione linfonodale, le informazioni patologiche dovranno definire oltre alle dimensioni, al numero dei linfonodi interessati e al livello, anche l'eventuale infiltrazione capsulare. La stadiazione post-operatoria deve inoltre fornire informazioni riguardo i margini di resezione (infiltrazione e adeguatezza) e la presenza di infiltrazione vascolare, embolizzazione linfatica ed interessamento perineurale. Limitatamente alla laringe glottica vengono ritenuti adeguati anche margini inferiori ai 5 mm a causa delle specificità dell'organo (vedi sezione dedicata).

Solo la stadiazione patologica può quindi fornire informazioni riguardo la radicalità oncologica (R0) dell'intervento.

Sono attese modifiche del TNM con la prossima versione, probabilmente in relazione ai tumori orofaringei e del cavo orale.

### 1.3 Diagnostica per immagini e strumentale

L'imaging è ormai diventata parte integrante nella diagnosi e nella stadiazione loco-regionale dei tumori del distretto cervico facciale; essa è infatti, complementare all'esame clinico, biotico e, a seconda del distretto, alla fibroscopia, permette una migliore accuratezza nella valutazione dell'estensione di malattia nei piani profondi, nella diffusione linfonodale, nella ricerca di metastasi a distanza o di tumori concomitanti.

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

Di seguito sono delineate le caratteristiche e le indicazioni generali di queste metodiche. E' importante sottolineare che, qualunque sia la metodica adottata, è essenziale che per la valutazione radiologica delle risposte, l'esame venga ripetuto con la metodica standard: sezioni parallele al palato duro per il massiccio facciale e parallele al piano cordale per il collo.

#### 1.3.1 RM con contrasto

La RM è oggi da ritenersi l'esame di prima scelta nei tumori dell'orofaringe, cavo orale, rinofaringe e nei tumori laringei (con bobine dedicate) quando ci sia il sospetto di invasione della cartilagine tiroidea, perché, in generale, fornisce maggiori informazioni sulle caratteristiche intrinseche del tumore, sulla reale estensione della malattia, sulla infiltrazione muscolare, sull'interessamento della midollare ossea (elevato valore predittivo negativo), sulla diffusione perilinfonodale, sull'eventuale interessamento della base del cranio, sull'interessamento perineurale e sulla estensione endocranica. Alcune di queste caratteristiche definibili dalla RM possono modificare lo stadio clinico della malattia ed il prevedibile comportamento terapeutico.

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

L'utilizzo di nuove metodiche come lo studio di diffusione, o DWI, basato sul movimento casuale browniano delle molecole di acqua nei tessuti, (che si riduce in presenza di elevata cellularità come i tumori), si sta rivelando utile sia nella stadiazione che nel follow up, per differenziare eventuale persistenza e/o recidiva locale di malattia da tessuto fibrotico/cicatriziale, nei pazienti sottoposti a trattamenti radianti. Importantissimo è il concetto che esami successivi siano eseguiti con tecnica identica. [24-25]

### **1.3.2 TC con mdc**

La TC è particolarmente utile per documentare l'interessamento osseo della neoplasia (sospetta invasione mandibolare nei tumori del cavo orale), per lo studio della laringe (brevi tempi di acquisizione e studio dinamico per valutare la fissità cordale) e per la valutazione della diffusione linfonodale di malattia (uguale sensibilità e specificità di RM). Inoltre è utile in caso di controindicazione alla RM (presenza PM cardiaco, presidi metallici non in titanio o i soggetti claustrofobici) o in pazienti poco collaboranti nei quali un esame di RM sarebbe difficilmente effettuabile o poco attendibile per artefatti da movimento. Lo stato dell'arte prevede l'uso di apparecchiature spirali multidetettore (4-16-64) che consentano l'acquisizione rapida, ricostruzioni multiplanari in qualsiasi direzione dello spazio o in 3D. L'estensione dell'esame "standard" e l'angolazione delle sezioni ricostruite sarà analoga alla RM, ed è imprescindibile l'uso del mdc. Per l'esame del collo, seni paranasali, cavità orale si prevede uno spessore effettivo di acquisizione tra 2 e 1,5 mm mentre, per il temporale, il basicranio e il laringe si può giungere a 0,5-0,6 mm di spessore effettivo.

### **1.3.3 PET-TC FDG**

Negli ultimi anni l'esame PET è sempre più frequentemente associato alla TC senza m.d.c (PET-TC). Tuttavia la difficoltà a fornire una definizione morfologica diagnostica ed il rischio di falsi positivi, fa di questa metodica una tecnica ancora in fase di valutazione per il distretto cervico-cefalico. La sua utilità è tuttavia chiara nella malattia metastatica e nelle neoplasie a sede primitiva sconosciuta. Prendendo in esame solo la PET-FDG (fluorodesossiglucosio), senza cioè considerare i promettenti risultati dei nuovi marcatori, si può identificare il ruolo della PET principalmente nella ricerca di un tumore primitivo ignoto in un paziente che si presenta con metastasi linfonodali del collo; oppure nell'escludere la presenza di malattia residua dopo chemio-radioterapia (valore predittivo negativo del 98% e specificità del 96%) ma almeno dopo 8 settimane dalla fine delle cure [26] (evidenza 2+ grado di raccomandazione C), dato l'elevato rischio di falsi positivi. Per i pazienti in cui la PET-TC da risultati dubbi sul collo uno studio recente suggerisce che la ripetizione dell'esame dopo 4-6 settimane può identificare un'quota di pazienti che possono evitare una chirurgia. [27]. La PET può essere utile anche nell'individuazione di lesioni primitive sincrone, di metastasi a distanza, e, infine, per la stadiazione del collo (particolarmente utile, nei casi dubbi, nella discriminazione tra linfonodi interessati omolateralmente o anche controlateralmente).

### **1.3.4 Ecografia**

Metodica importante per lo studio linfonodale, l'ecografia associa la valutazione morfologica (dimensioni e forma utilizzate anche nelle altre metodiche, ispessimento anomalo della corticale, presenza o meno di ilo adiposo) alla vascolarizzazione, valutata con il color-doppler (vascolarizzazione periferica e intralesionale anomala) e permette una facile conferma cito-istologica nei casi sospetti.

Gli ultrasuoni rivestono un ruolo importante nella diagnostica delle tumefazioni delle ghiandole salivari che deve essere integrata comunque con studio RM nei casi di sospetta diffusione profonda o perineurale di malattia.

### **1.3.5 Altri esami**

Per la stadiazione a distanza (polmone, fegato ed osso), le indagini da effettuare dipenderanno soprattutto dallo stadio di malattia. In linea generale, per malattie in stadio iniziale (I e II) in pazienti non fumatori (e quindi a basso rischio sia di secondarismi a distanza che di secondi tumori sincroni) si potrà essere minimalisti. Per gli stadi localmente avanzati (III e IV) e per neoplasie a più elevato rischio di metastatizzazione a distanza (per esempio rinofaringe ed ipofaringe), la stadiazione sistemica può essere effettuata con una TC total body con mdc e scintigrafia ossea oppure PET-TC FDG.



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

Nei carcinomi indifferenziati e nei tumori rinofaringei in generale, la PET può sostituire il complesso di esami di stadiazione. Nei pazienti con fattori di rischio particolarmente accentuati per la presenza di tumori multipli sincroni (abitudini voluttuarie, carcinoma dell'ipofaringe) è opportuno eseguire una panendoscopia delle vie aereo-digestive superiori (esofago-gastrosopia, broncosopia) con accertamento biptico delle eventuali lesioni sospette riscontrate.

L'impiego della luce NBI (Narrow Band Imaging) abbinata all'endoscopia aumenta la sensibilità e la specificità di quest'ultima nell'analisi delle mucose del distretto ORL. La NBI, illuminando in modo particolareggiato la vascolarizzazione superficiale della mucosa delle vie aeree superiori, è in grado di rilevare alterazioni neoplastiche non visibili con l'illuminazione endoscopica standard. È impiegata oggi soprattutto nella stadiazione e nel follow up dei tumori laringei, ma può essere utilizzata per tutto il distretto ORL.

Inoltre, tutti i pazienti candidati ad un trattamento chemio-radioterapico dovrebbero eseguire prima di iniziare la cura alcune valutazioni basali che includono esami ematici di profilo nutrizionale e valutazione del medico nutrizionista (vedi paragrafo 1.11), ortopantomografia e valutazione odontostomatologica in previsione della radioterapia, esame audiometrico, studio del campo visivo nei pazienti con tumore etmoido-nasale; eco-color doppler dei vasi del collo nei pazienti anziani, studio della deglutizione con tecniche appropriate e visita foniATRica in casi selezionati (tumori della laringe e ipofaringe in stadio avanzato o pazienti che presentino segni o sintomi di disfagia).

I pazienti dovrebbero inoltre essere inquadrati dal punto di vista psicologico e sociale al fine di focalizzare precocemente eventuali criticità che potrebbero creare difficoltà nella gestione degli effetti collaterali acuti e cronici del trattamento proposto.

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

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

In generale negli **stadi iniziali** (cT1 e cT2 selezionati, cN0) dei tumori cervico-facciali si può usare alternativamente la **chirurgia o la radioterapia**, con risultati sovrapponibili per alcune sottosedi come la laringe glottica. Non esistono invece studi comparativi fra le due metodiche per i carcinomi dell'orofaringe e dell'ipofaringe, dove l'impiego dell'uno o dell'altro approccio è spesso condizionato dall'esperienza del Centro, dalla tecnologia presente e dalla sede di origine della lesione. Fa eccezione a questo il **carcinoma del rinofaringe il cui approccio è esclusivamente di tipo radioterapico, in eventuale associazione a chemioterapia**.

La **dose totale nei trattamenti con intento radicale è 66-72 Gy** con frazionamento convenzionale (1.8-2Gy/die per 5 giorni a settimana), oppure, dove indicato e nei centri che la possiedono, con trattamento brachiterapico per indicazioni molto selezionate.

I tumori della testa e del collo sono stati oggetto di molti studi riguardanti la radiosensibilità intrinseca e l'ipossia, ma le ricadute nella pratica clinica corrente sono state nel complesso finora scarse. Il fattore ripopolamento cellulare durante radioterapia è forse più importante negli stadi iniziali tuttavia le pause in radioterapia sono sempre assai critiche per ogni stadio di malattia.

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

Anche per gli stadi III e IV l'opzione chirurgica è prevalente soprattutto nelle forme del cavo orale. Tuttavia negli ultimi 25 anni, allo scopo di aumentare l'efficacia della radioterapia in termini di controllo locale ed

eventualmente di sopravvivenza, sono stati realizzati numerosi studi per verificare l'efficacia della associazione fra radioterapia e chemioterapia.

I risultati pubblicati fino ad ora hanno permesso di definire il ruolo dell'integrazione radio-chemioterapica nei carcinomi squamosi di cavo orale, oro-ipofaringe e laringe e nei carcinomi del rinofaringe: in entrambi questi contesti, e limitatamente ai casi a più alto rischio di insuccesso terapeutico con la sola RT (generalmente negli stadi III e IV), il trattamento chemioradioterapico concomitante è sostenuto da un livello di evidenza di tipo 1++ (evidenza ottenuta da più studi clinici controllati e da revisioni sistematiche di studi controllati) e da una forza delle raccomandazioni di tipo A (fortemente raccomandata).

Si sottolinea inoltre che il prolungare il periodo di somministrazione della RT per sospensioni durante il ciclo di trattamento pregiudica l'efficacia, riducendo la probabilità di controllo locale [28-29].

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

### **1.5.1 Carcinomi squamosi cervico-cefalici**

Nelle forme localmente avanzate, l'integrazione di RT radicale e chemioterapia (CT) è stata testata, nei confronti della sola RT, in numerosi studi clinici randomizzati, utilizzando schemi di chemioterapia a base di platino con integrazioni sequenziali (CT seguita da RT o CT seguita dall'associazione CT+RT) o concomitanti (CT in concomitanza o alternata a RT). I migliori risultati, come evidenziato dalla metanalisi del MACH-NC e dal successivo aggiornamento [25-26], si sono ottenuti con il trattamento chemioradioterapico concomitante, indipendentemente dal tipo di frazionamento utilizzato, con un significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza (+ 6.5% a 5 anni). Quando l'analisi viene limitata ai regimi contenenti cisplatino, il vantaggio di sopravvivenza globale risulta superiore (+ 9.5% a 5 anni). Tale vantaggio si conferma in tutte le localizzazioni di tumore testa collo [30].

Ovviamente, l'uso concomitante delle due metodiche è gravato da una maggiore tossicità sia acuta che cronica. L'effetto collaterale più rilevante è rappresentato dalle mucositi gravi, che si verificano nei tre quarti dei pazienti trattati e che, come è noto, possono compromettere la continuità del trattamento radiante, mettendo a rischio l'efficacia della cura. In considerazione della tossicità del trattamento combinato chemioradioterapico sarebbe opportuna una valutazione pre-trattamento del paziente che preveda il coinvolgimento di diverse figure professionali come il logopedista (soprattutto in pazienti con sintomi di disfagia meccanica), il nutrizionista (soprattutto in pazienti con significativo calo ponderale), l'odontoiatra (per bonifica del cavo orale pre-trattamento), il terapeuta di supporto (in pazienti con dolore poco controllato dalla terapia medica standard) e figure specifiche in casi di patologie concomitanti significative. E' inoltre fondamentale valutare le condizioni socio-economiche del paziente e gli eventuali care-givers. A questo proposito, una consensus conference multidisciplinare AIOCC-AIRO-AIOM ha elaborato delle raccomandazioni condivise per la prevenzione e la gestione della terapia di supporto dei trattamenti oncologici sul distretto cervico-facciale. Tali raccomandazioni saranno oggetto di pubblicazione a breve. Il materiale della consensus è disponibile sui siti delle rispettive società.

Per tali motivi questa efficace e complessa modalità di trattamento deve essere eseguita in Centri con esperienza, e deve essere destinata a pazienti con un buon performance status. Inoltre nella stessa metanalisi si nota una progressiva riduzione del vantaggio relativo con l'avanzare dell'età che praticamente si annulla sopra i 70 anni (si veda oltre).

**L'associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia deve essere considerato il trattamento standard nei carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente avanzato (III e IVA-B), per pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni (Livello di evidenza 1++) [31-32].** Tali risultati sono molto solidi avendo incluso più di 17.000 casi. Inoltre il vantaggio dell'associazione chemioterapica si è evidenziato su tutte le sottosedi del distretto cervicofacciale (laringe, ipofaringe, orofaringe e cavo orale)

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	<p><i>La chemio-radioterapia concomitante rispetto alla sola radioterapia può essere raccomandata in pazienti di età &gt; a 70 anni con tumore testa-collo.</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della chemioradioterapia in pazienti di età &gt; 70 anni", sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 11).</i></p>	<b>Positiva debole</b>

Un'altra metanalisi, riguardante i frazionamenti radioterapici (MARCH) analizza l'efficacia di differenti modalità di frazionamento radiante. Da tale metanalisi emerge un vantaggio in termini di sopravvivenza con iperfrazionamento (8% a 5 anni) e con frazionamento accelerato (2% a 5 anni) rispetto al frazionamento convenzionale ma, anche in questo caso, il vantaggio è gravato da un aumento di tossicità e si perde nei pazienti con più di 70 anni [33] (**Livello di evidenza 1++**).

**Quando la RT è la modalità di trattamento esclusiva, per pz che non possono essere candidati a CT o a Cetuximab, dovrebbe essere considerato un frazionamento moderatamente accelerato o iperfrazionato.**

Per quanto riguarda il trattamento radiante convenzionale, i pazienti con età superiore ai 70 anni hanno la stessa sopravvivenza dei pz più giovani. Manifestano un rischio maggiore però di tossicità acuta rispetto ai pazienti di età <70 anni soprattutto a carico delle mucose che tuttavia non si traduce in una differenza significativa in tossicità tardiva [34].

**Uno studio clinico randomizzato di fase III [35] ha valutato l'impiego di un anticorpo monoclonale anti EGFR (Cetuximab) in associazione sincrona con la RT** (sia standard che a frazionamenti non convenzionali), con un miglioramento dei risultati rispetto alla radioterapia da sola in termini di controllo locoregionale a 3 anni (47 vs 34%,  $P<0.01$ ) e di sopravvivenza globale a 5 anni (46% vs 36%;  $P=0.02$ ). Il vantaggio è indipendente dallo stadio (III vs IV), dalle sedi di malattia (i tumori del cavo orale non erano inclusi) anche se vi è un trend a favore dell'orofaringe rispetto a laringe e ipofaringe, e dal performance status (0-1 vs 2). Il trattamento combinato inoltre presenta un profilo di tossicità apparentemente più favorevole rispetto a quello della combinazione contenente chemioterapia, anche se tale dato non ha trovato pieno riscontro in successive osservazioni. E' interessante notare come i pazienti che sviluppavano un rash cutaneo di grado elevato (G2-4 vs G0-1) si avvantaggiavano maggiormente del trattamento combinato. Purtroppo il braccio di controllo non era rappresentato da chemio e radioterapia concomitante, inoltre un'analisi retrospettiva dello stato di p16 ha mostrato un effetto maggiore di cetuximab associato a RT nei casi HPV positivi rispetto ai casi HPV negativi [36]. (**Livello di evidenza 1+**).

Uno studio successivo [37] che ha confrontato cisplatino e radioterapia con o senza cetuximab non ha evidenziato nessun vantaggio con l'aggiunta del farmaco biologico a fronte di un significativo incremento di mucositi e di tossicità cutanea in-field anche se occorre segnalare che il trattamento radiante prevedeva un trattamento accelerato.

Rimangono dei problemi aperti sui quali non è stato ancora raggiunto un consenso. Tra questi, il tipo di chemioterapia concomitante platinum-based (1 o più farmaci), il numero di cicli e la migliore schedula di somministrazione (settimanale, trisettimale, altro). Non esiste consenso neanche riguardo al frazionamento della radioterapia. Tuttavia 2 recenti studi di fase III [38-39] che hanno confrontato un trattamento concomitante chemioradioterapico con radioterapia a frazionamento accelerato vs una radioterapia a frazionamento standard non hanno rilevato differenze in termini di efficacia, suggerendo che, laddove è indicato un trattamento concomitante, non è necessario l'utilizzo di una radioterapia a frazionamento accelerato.



Per quanto riguarda la modalità di somministrazione della RT, in Italia l'utilizzo della IMRT si è sviluppata in questi ultimi 10 anni. L'IMRT permette una maggior conformità di dose rispetto alla 3D e un maggior risparmio degli organi a rischio [40-41].

Un problema a parte riguarda i pazienti di età superiore ai 70 anni. L'efficacia delle cure in rapporto all'età è stata analizzata in due metanalisi includenti diversi studi randomizzati: MACH-HN e MARCH [31-32-33]. In entrambi gli studi, l'efficacia del trattamento diminuisce con l'aumentare dell'età e, dopo i 70 anni, né la radioterapia a frazionamento non convenzionale né la chemioradioterapia concomitante sono significativamente superiori alla radioterapia standard, probabilmente a causa di un più elevato rischio di morte per cause non correlate alla patologia neoplastica oppure anche a causa di una ridotta compliance dei trattamenti combinati o alterati che finiscono per inficiare anche il buon esito del trattamento radiante convenzionale (**Livello di evidenza 1 ++**).

Un'osservazione simile riguardo i pazienti di età avanzata (> 65 anni) vale anche per lo studio di combinazione di radioterapia e cetuximab [35].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	L'associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia (anche a frazionamenti non convenzionali) deve essere considerato il trattamento standard nei carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente avanzato (III e IVA-B), per pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni (31,32).	<b>Positiva forte</b>
A	Quando la RT è la modalità di trattamento esclusiva, per pz che non possono essere candidati a CT o a Cetuximab, deve essere considerato un frazionamento moderatamente accelerato o iperfrazionato (33).	<b>Positiva forte</b>

### 1.5.1.2 Preservazione della funzione laringea

L'integrazione chemio-radioterapica è stata valutata anche in tumori laringei o ipofaringei in stadio localmente avanzato, operabili ma candidati a laringectomia totale, con l'obiettivo della conservazione della funzione laringea. Va sottolineato che soprattutto gli studi americani hanno incluso casi che per estensione limitata avrebbero potuto essere anche trattati con chirurgia conservativa, in quanto tale metodica non era così diffusa come in Europa. Resterebbe poi da comprendere quanti di questi avrebbero dovuto poi ricevere anche della radioterapia o radio-chemioterapia adiuvante per la presenza di fattori di rischio, in quanto tale terapia rischia di vanificare il guadagno di funzione consentito dalla chirurgia laringea conservativa. Con l'obiettivo di preservare la laringe sono stati valutati sia l'approccio sequenziale (CT seguita da RT) selezionando per la RT solo i casi responsivi e/o con mobilizzazione cordale, ed avviando alla chirurgia i casi non responsivi, che quello concomitante (CT/RT) [42-43-44-45-46-47-48] (**Livello di evidenza 1 ++**). In entrambi i casi si sono ottenute buone quote di conservazione d'organo, senza effetti negativi sulla sopravvivenza. In particolare lo studio RTOG 91.11 [49] ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile in termini di laringectomy free survival fra chemioterapia di induzione (PF) seguita da RT (28,9%) e chemioradioterapia concomitante (23.5%) in confronto alla radioterapia da sola (17.2%); per quanto riguarda l'età, la chemioradioterapia concomitante rispetto alla RT da sola migliora la preservazione laringea nei pz T2-T3 sia di età inferiore che maggiore di 60 anni. La larynx preservation è risultata dell'81.7% con la chemioradioterapia concomitante e del 67.5% con la chemioterapia di induzione seguita da RT vs il 63.8% che si ottiene con la sola radioterapia (in confronto al trattamento concomitante). La sopravvivenza globale a 10 anni è invece 27.5% (chemioradioterapia), 38.8% (induzione seguita da RT), e 31,5% (RT), ; questo dato sembra spiegato dall'aumento delle morti non cancro correlate nel braccio concomitante (44).

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

Qualora venga adottato il trattamento sequenziale, la chemioterapia di induzione con il regime TPF (docetaxel/cisplatino/5fluorouracile) si è dimostrata superiore alla combinazione PF (cisplatino/5fluorouracile) i termini di risposte obiettive e di preservazione anatomica e funzionale della laringe a 3 anni (**Livello di evidenza 1++**) [43]. Una risposta maggiore o uguale al 50% o una rimobilizzazione cordale dopo 2 cicli di chemioterapia è adeguata per proseguire nel programma di preservazione d'organo.

Uno studio dell'EORTC [44] ha confrontato il trattamento sequenziale con la chemio-radioterapia alternante dimostrando risultati simili in termini di efficacia (sopravvivenza globale, laryngectomy free survival etc).

Il trattamento chemioradioterapico concomitante è un'alternativa ragionevole alla chirurgia demolitiva nei tumori ipofaringo-laringei selezionati. Il trattamento sequenziale o quello alternante possono essere considerati una valida alternativa a quello concomitante.

Uno studio recente randomizzato di fase II ha voluto saggiare il ruolo di cetuximab rispetto a cisplatino concomitante a RT in pazienti responsivi a TPF con tumore laringeo o ipofaringeo candidato a laringectomia totale [50]. Lo studio non ha osservato significative differenze fra i due approcci tuttavia, mentre come attesa la tossicità di chemioradioterapia è risultata superiore a quella di cetuximab, il controllo locale è stato lievemente inferiore con cetuximab. Riguardo la preservazione d'organo un panel di esperti ha stilato delle raccomandazioni identificando tra gli obiettivi primari del trattamento non solo l'outcome oncologico ma anche la preservazione della funzionalità d'organo (respirazione, fonazione e deglutizione) [45].

L'evoluzione della tecnica chirurgica, inoltre, ha determinato la possibilità di effettuare sempre più frequentemente interventi di chirurgia conservativa/ricostruttiva anche per neoplasie laringee in stadio avanzato riducendo in questo modo le indicazioni a laringectomia totale. Accanto alla preservazione d'organo con chemio-radioterapia quindi, negli ultimi anni, si è sempre più diffuso il concetto di "preservazione d'organo chirurgica". Sebbene non ci siano studi prospettici di confronto, dati indiretti di letteratura mostrano che nessuna delle strategie di preservazione d'organo (chemio-radioterapica o chirurgica) offre un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla laringectomia totale. In mancanza di un dato di confronto diretto, la scelta terapeutica è legata soprattutto alle caratteristiche del paziente, della neoplasia nonché all'expertise ed alle attrezzature del centro [51].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>A</b>	Nei tumori laringei o ipofaringei in stadio localmente avanzato operabili candidati a <i>laringectomia totale</i> il trattamento chemio radioterapico deve essere preso in considerazione come alternativa alla terapia chirurgica demolitiva ai fini della conservazione della funzione d'organo. A questo fine, il trattamento sequenziale con TPF seguito da RT, il trattamento chemioradioterapico concomitante o in alternativa la chemio-radioterapia alternante possono essere tutti tenuti in considerazione (42,43,45,46)	<b>Positiva forte</b>

### 1.5.1.3 Trattamento adiuvante

#### Radioterapia postoperatoria

La radioterapia postoperatoria, dopo intervento chirurgico radicale, ha dimostrato, in confronti storici, di **ridurre significativamente il rischio di recidiva locale** [52,54,55] (**Livello di evidenza 2+**).

I fattori di rischio più largamente riconosciuti per recidiva locale sono i **margini di resezioni positivi o “close”** (inferiori a 5 mm), **l'estensione extracapsulare** delle localizzazioni linfonodali e **l'interessamento linfonodale multiplo (rischio maggiore)**. Nella sottosede laringea il margine close può essere considerato quello inferiore al mm [53].

Fattori di rischio *meno significativi* ma potenzialmente importanti sono lo stadio pT3-pT4 (escluso il pT3N0 della laringe glottica), l'infiltrazione perineurale, l'invasione vascolare, il coinvolgimento del IV e V livello linfonodale per cavo orale ed orofaringe [56] (rischio minore). In presenza di fattori di rischio maggiori e minori è indicata RT postoperatoria.

**In generale dovrebbe essere applicata, per la definizione dei volumi di trattamento delle stazioni linfonodali, una filosofia identica a quella utilizzata per la irradiazione esclusiva a scopo radicale, che verrà poi analizzata nei singoli capitoli. In breve, è quasi sempre necessario definire due volumi bersaglio: un volume iniziale più ampio, a comprendere tutte le regioni caratterizzate da un “basso rischio” di localizzazioni microscopiche; e un volume finale più limitato, a comprendere le regioni ad “alto rischio” di malattia.** Le dosi da somministrare ai volumi a “basso rischio” non devono essere inferiori a 50-54 Gy con frazionamento standard (1.8-2 Gy/die), mentre, per il volume ad “alto rischio”, occorre una dose totale di 60-66 Gy, sempre con frazionamento standard.

L'intervallo tra chirurgia ed inizio della RT dovrebbe essere inferiore o pari a 6 settimane. Il tempo fra chirurgia e completamento della RT adiuvante influisce sul controllo locoregionale e sulla sopravvivenza. I pazienti in assenza di complicanze post-operatorie dovrebbero completare il trattamento RT in meno di 11 settimane.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>D*</b>	Ai fini del controllo locale della malattia, dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con fattori di rischio patologici la radioterapia post-chirurgica (56)	<b>Positiva forte</b>

*\*opinione espressa dal panel per assenza di studi con adeguato livello di qualità*

#### Chemio-radioterapia post-operatoria

Il ruolo della chemioterapia in associazione alla radioterapia è stato valutato anche in pazienti operati, sempre con malattia in stadio III o IV M0. Tre studi di fase III [52-54-57], 2 europei (EORTC; ARO 96-3) e uno americano (RTOG) hanno fino ad ora dimostrato la **superiorità del trattamento concomitante postoperatorio rispetto alla sola radioterapia sul controllo locale** e uno di questi, quello con follow-up più lungo [49], anche sulla sopravvivenza globale. In base all'analisi combinata dei due studi principali (EORTC, RTOG) si è evidenziato che i pazienti che beneficiano di un vantaggio di sopravvivenza dal trattamento combinato sono quelli ad alto rischio di ricaduta locoregionale, con margini di resezione positivi e/o estensione linfonodale extracapsulare.

Un'ulteriore conferma dell'importanza prognostica della positività dei margini e dell'estensione extracapsulare linfonodale viene fornita dalla classificazione in gruppi di rischio effettuata dapprima su una

casistica monocentrica e successivamente validata su una serie di pazienti in una casistica multicentrica [56-57-58-59-60]. Nei due studi pubblicati nel 2004 sul New England Journal of Medicine [52-54] viene somministrata una monochemioterapia con cisplatino (3 cicli ogni 21 giorni durante la radioterapia), mentre nello studio tedesco, non ancora pubblicato per esteso, viene utilizzata l'associazione cisplatino/5-fluorouracile per 2 cicli. Anche per il trattamento post-operatorio, la combinazione è più tossica ed è necessario quindi selezionare i pazienti in base alle condizioni generali.

**Il trattamento chemioradioterapico concomitante è oggi considerato il trattamento post-operatorio standard in pazienti con margini close (entità variabile fra sede e sede) o positivi e/o estensione linfonodale extracapsulare, e con buon performance status.** L'aggiornamento dello studio americano a 10 anni conferma il vantaggio solo nei pazienti selezionati [57] (**Livello di evidenza 1++**).

Il cisplatino in monoterapia (giorni 1,22,43 della radioterapia) e l'associazione tra cisplatino (20 mg/mq giorni 1-5 e 29-33) e 5 fluorouracile (600 mg/mq giorni 1-5 e 29-33) sono due opzioni ugualmente valide, anche se l'uso del solo platino, al momento, è più consolidato. La dose totale di radioterapia varia a seconda delle aree considerate: 54 Gy sulle aree a minor rischio e 60-66 Gy sulle aree ad alto rischio e sul residuo tumorale R1 o R2.

Nei trattamenti in setting adiuvante sono stati valutati pochi pazienti di età superiore ai 70 anni per cui non si è in grado di esprimere un giudizio in un senso o in un altro rispetto all'aggiunta del cisplatino alla RT (vedi raccomandazione trattamento adiuvante 1.5.1.3).

Terapia di mantenimento con farmaci

Sono in corso studi volti a verificare l'uso di inibitori EGFR orali per prevenire la ricaduta di malattia e lo sviluppo di secondi tumori. Uno studio randomizzato su circa 700 casi appena riportato [61] non dimostra nessuna utilità di lapatinib dopo chemioradioterapia curativa rispetto a placebo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il trattamento chemioradioterapico concomitante deve essere considerato il trattamento post-operatorio standard in pazienti operati, con margini positivi e/o estensione linfonodale extracapsulare, e con buon performance status (52,56).	Positiva forte

#### 1.5.1.4 Chemioterapia di induzione

Riguardo il ruolo della chemioterapia di induzione, somministrata cioè prima del trattamento locoregionale, la metanalisi del MACH-NC ha rivelato solo un trend a favore di questo trattamento senza però raggiungere la significatività statistica. Due studi di fase III [62-63] hanno messo a confronto due diversi regimi di chemioterapia di induzione, cisplatino + 5fluorouracile (PF) e docetaxel/cisplatino/5fluorouracile (TPF) dimostrando un significativo vantaggio di sopravvivenza per i pazienti che ricevevano la combinazione TPF. In uno degli studi alla terapia di induzione seguiva solo RT, nel secondo una combinazione della radioterapia con carboplatino a basse dosi.

Nell'ambito dello studio di Posner [62] un'analisi ad hoc della sottosede laringea ha mostrato un vantaggio di sopravvivenza anche per la sottosede specifica [64]. Una metanalisi successiva su 1772 casi ha confermato la superiorità di TPF rispetto a PF [65]. Resta tuttavia il problema che negli studi considerati non viene utilizzato un braccio di controllo di sola chemioradioterapia concomitante che ad oggi rappresenta la terapia di riferimento.

Questi dati sottolineano il valore ancora sperimentale della chemioterapia di induzione quando seguita da chemioradioterapia concomitante [66]. In effetti l'utilizzo della chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia o da cetuximab e radioterapia versus chemio-radioterapia non ha dato, ad oggi, risultati favorevoli [67,68,69], se non in uno studio italiano [70], recentemente presentato ancora in forma preliminare.

La chemioterapia di induzione quindi ad oggi ha un ruolo definito solo nella preservazione d'organo dei tumori ipofaringeo-laringei.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemioterapia di induzione deve essere utilizzata ai fini della preservazione d'organo dei tumori ipofaringeo-laringei (si veda capitolo preservazione laringea 1.5.1.2) [43-45-46-47-64-65]	Positiva forte

### 1.6 Indicazioni generali ai ritrattamenti con radioterapia

**Vengono discusse nella specifica sezione le indicazioni al ritrattamento radioterapico nelle neoplasie del rinofaringe.**

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

La re-irradiazione può avere scopo "palliativo" (controllo di un sintomo come il dolore o il sanguinamento) oppure scopo "curativo". Non esistono criteri ben codificati per identificare pazienti candidabili a re-irradiazione a scopo curativo. I migliori risultati sono stati ottenuti in caso di: pazienti con caratteristiche favorevoli (buon performance status, giovani, con poche/nessuna comorbidità), recidiva con caratteristiche favorevoli (assenza di disfunzione d'organo, sede rinofaringea, stadio iniziale, lesioni di piccole dimensioni, secondo tumore, istologia ghiandolare) caratteristiche del trattamento (dose di radioterapia erogata nella re-irradiazione > 46 Gy, tecnica complessa) e lungo intervallo libero di malattia (almeno 6 mesi/1 anno). In particolare vi sono evidenze che indicano arruolabili i pazienti con assenza di comorbidità e disfunzioni d'organo di rilievo e con intervallo di tempo uguale o superiore ai 24 mesi rispetto alla prima irradiazione (sopravvivenza media di 15 mesi rispetto ai 6.5 dei pazienti ricaduti prima dell'anno) [71-72-73-74-75-76-77-78] (**Livello di evidenza 2+**).

Sono state sperimentate diverse modalità: trattamenti con iperfrazionamento per ridurre la probabilità di danni tardivi, associazioni con chemioterapia, utilizzo di brachiterapia o di radioterapia stereotassica, se la sede e le dimensioni della malattia lo consentono. La probabilità di danni tardivi è comunque non trascurabile e i più frequenti sono: trisma, xerostomia, sclerosi del collo, danno ai lobi temporali, necrosi della mucosa, necrosi delle cartilagini, trombosi e rottura dei grossi vasi del collo. Sono riportati anche casi di morte per episodi emorragici in assenza di trombocitopenia [79]. L'incidenza e la severità degli effetti collaterali dipendono da numerosi fattori tra cui il volume di re-irradiazione (>70 cm<sup>3</sup>), la dose (totale, ma soprattutto la dose/frazione con rischio più elevato per trattamenti ipofrazionati), l'intervallo dal precedente trattamento e l'associazione con trattamenti sistemici (tossicità acute di grado IV fino a circa 1/5 dei pazienti con incidenza di morti tossiche fino all'8%).

L'utilizzo di tecniche di radioterapia più moderne quali la IMRT dovrebbe consentire una riduzione delle tossicità correlate al ritrattamento [74].

Un panel di esperti ha analizzato i criteri di appropriatezza per la re-irradiazione ribadendo di restringere la irradiazione delle aree di malattia, di selezionare accuratamente i pazienti per PS ed assenza di esiti indotti dal precedente trattamento, ed infine di eseguire il ritrattamento presso centri qualificati in virtù della complessità dello stesso e delle tossicità ad esso correlate [75].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>D*</b>	Nelle neoplasie recidivate non più suscettibili di chirurgia <b>il ritrattamento con radioterapia dovrebbe essere proposto solo a pazienti selezionati per grado di PS ed assenza di esiti indotti dal precedente trattamento e confinato alle aree di malattia</b> [71-72-73-74-75-76-77-78]	<b>Positiva debole</b>

*\*opinione espressa dal panel*

## 1.7 Indicazioni generali ai ritrattamenti

In linea di principio nel momento di una mancata guarigione o recidiva a trattamento chemio radiante o radiante è sempre indicata una valutazione chirurgica, la cui fattibilità e limiti tecnici e oncologici sono oggi maggiormente chiariti.

Esistono diversi studi di fase II che valutano nelle neoplasie recidivate e non più suscettibili di chirurgia. Tali studi riportano dati interessanti di efficacia ma anche una tossicità non trascurabile.

Gli unici due studi randomizzati di fase III (GORTEC 98-03 ed RTOG 96-10) che hanno confrontato il trattamento di re-irradiazione con chemioterapia concomitante sono stati chiusi prematuramente per scarso arruolamento e non è pertanto possibile trarre alcuna conclusione. [77-78] (**Livello di evidenza 4**).

Esiste solo uno altro studio randomizzato di fase III, peraltro limitato a pazienti radicalmente operati dopo recidiva di malattia [80] che ha dimostrato che nei pazienti re-irradiati (almeno 45Gy) in concomitanza con chemioterapia (idrossiurea +5fluorouracile) si è registrato un aumento della progression free survival senza tuttavia un significativo impatto sulla sopravvivenza, con un prevedibile aumento di tossicità acuta e tardiva. Per la verità si tratta di uno studio non dimensionato per dimostrare una differenza di sopravvivenza che ha come elemento confondente il fatto che il 25% dei pazienti destinati a sola chirurgia ha successivamente eseguito un ritrattamento con radioterapia e chemioterapia a seguito dell'ulteriore recidiva di malattia.

**Quindi, al momento, non si può dare alcuna specifica indicazione al ritrattamento con chemioradioterapia che rimane una opzione sperimentale.**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nelle neoplasie recidivate non più suscettibili di chirurgia il ritrattamento con chemio radioterapia non dovrebbe essere utilizzato se non all'interno di sperimentazioni cliniche.	<b>Negativa debole</b>

## 1.8 Fattori prognostici e predittivi di risposta e tossicità

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

I fattori predittivi di risposta al trattamento fino a questo momento noti non sono tanti. L'eziologia virale, sia l'HPV per i tumori dell'orofaringe che il livello plasmatico di EBV per il rinofaringe, sono oggi riconosciuti come fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento [5-6-7-8-9].

Del tutto recentemente è stato riportato il valore prognostico dello stato mutazionale di TP53 in pazienti sottoposti a chirurgia. Infatti non solo l'assenza di una mutazione del gene costituisce un fattore prognostico favorevole, ma anche il tipo di mutazione (funzionale vs non funzionale) può condizionare la prognosi [81-82].



L'iperespressione di EGFR è stata indicata come fattore prognostico negativo di risposta a radioterapia; d'altra parte l'accelerazione del trattamento o la riduzione del tempo globale di terapia hanno invece offerto benefici proprio a questo sottogruppo di neoplasie [83].

Da non trascurare l'osservazione che i pazienti fumatori presentano un più elevato profilo di tossicità acuta se il fumo concomita in fase di cura, ma anche una riduzione delle probabilità di cura e un aumento di comorbidità. Anche un basso indice di massa corporea (BMI) così come un basso PS iniziale hanno dimostrato essere predittivi di peggiori risultati oncologici. Questo avviene anche in caso di presenza di positività per HPV [84]. Tutto questo si traduce in una minore sopravvivenza globale, da qui la necessità di intervenire attivamente al fine di modificare questi stili di vita.

## 1.9 Indicazioni generali al trattamento palliativo

In situazioni non più suscettibili di trattamento avente finalità curative, la terapia medica, la radioterapia ed eventualmente la chirurgia (riservata a tumori selezionati con storia naturale lunga come carcinomi cutanei e carcinoma adenoideo cistico), possono essere utilizzate con l'unico scopo di ottenere una palliazione dei sintomi. Trattandosi in ogni caso di trattamenti potenzialmente tossici il loro impiego deve essere ben valutato in relazione alle condizioni generali del paziente.

### 1.9.1 Indicazioni generali alla radioterapia palliativa

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

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

I parametri di giudizio devono tenere conto del performance status, dell'età, delle comorbidità e dell'aspettativa di vita. In definitiva è necessario determinare se il paziente ha possibilità o meno di affrontare un trattamento aggressivo. A questo si aggiungono ovviamente le indicazioni classiche della radioterapia palliativa su localizzazioni metastatiche a distanza.

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

### 1.9.2 Indicazioni generali alla terapia medica palliativa

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

In passato la chemioterapia da sola non si è mai dimostrata capace di aumentare la sopravvivenza globale nei casi di malattia recidivata o metastatica. Uno studio di fase III (studio EXTREME) [85], ha dimostrato per la prima volta che il cetuximab aggiunto ad una chemioterapia contenente cisplatino o carboplatino + 5-fluorouracile aumenta significativamente la sopravvivenza mediana rispetto alla combinazione platino/5fluorouracile da sola (10.1 vs 7.4 mesi;  $P=0.04$ ). Si è registrato anche un miglioramento della PFS (5.6 vs 3,3 mesi,  $P=0.001$ ) e della percentuale delle risposte obiettive (36% vs 20%,  $P=0.001$ ); è da rilevare che vi è un modesto aumento delle sepsi di grado 3-4 (4% vs 1%) e delle reazioni cutanee sempre di grado 3-4 (9% vs 1%), senza tuttavia un deterioramento della qualità della vita (**Livello di evidenza 1++**). Un secondo studio, (SPECTRUM) [86], ha valutato lo stesso

regime polichemioterapico con o senza panitumumab. Lo studio non ha rivelato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS, tuttavia si è registrato un aumento rilevante del PFS e del tasso di risposte obiettive confermando la validità dell'approccio con farmaco target nei pazienti con malattia recidivata o metastatica (**Livello di evidenza 1++**). Entrambi gli studi sono stati valutati nei confronti della presenza di HPV in funzione del trattamento contenente o meno l'anticorpo monoclonale. La sopravvivenza dei pazienti HPV positivi è risultata in genere superiore (non in modo statisticamente superiore), mentre non sono stati consistenti i risultati relativamente al ruolo di HPV nel braccio sperimentale. Infatti nello studio SPECTRUM solo i casi HPV negativi beneficiavano dell'aggiunta del monoclonale, mentre ciò non è stato osservato nello studio EXTREME.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il cetuximab aggiunto ad una chemioterapia contenente cisplatino o carboplatino + 5-fluorouracile, seguito da cetuximab di mantenimento in assenza di progressione deve essere considerato il trattamento di prima scelta nei pazienti con buon performance status e malattia recidivata e/o metastatica non più suscettibile di trattamenti con finalità radicali (85-86).	Positiva forte

### 1.10 Valutazione della tossicità

La tossicità può essere acuta o tardiva e si manifesta con modalità diverse a seconda del tipo di trattamento (radioterapia da sola o chemioradioterapia concomitante) e della regione irradiata. Si possono però identificare alcune problematiche comuni a tutti i trattamenti delle singole sottosedi della testa e del collo [87].

L'adeguata registrazione delle tossicità acute e tardive è un requisito particolarmente importante. Si consiglia pertanto che i vari specialisti registrino singolarmente la tossicità acuta e tardiva facendo riferimento ad una comune scala di tossicità; a tale scopo è consigliabile l'utilizzo della scala CTCAE versione 4.0, che riunisce in un'unica classificazione sia gli effetti acuti che quelli tardivi [88-89]. Diventa peraltro fondamentale nella valutazione dei pazienti inserire misure di patient reported outcomes (PRO, attraverso la somministrazione di questionari di qualità di vita, di cui i più utilizzati e conosciuti specifici per i paziente con tumore testa e collo sono: EORTC QLQ-HN35, FACT- HN, MDASI-HN [90].

#### 1.10.1 Tossicità acuta

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

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

Alla tossicità che riguarda il distretto irradiato va ad aggiungersi la tossicità sistemica del trattamento chemioterapico: tossicità gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, fatigue), ematologica (anemia, neutropenia, piastrinopenia) e la tossicità organo specifica (renale, neurologica ecc) in base ai farmaci chemioterapici utilizzati. Riguardo la tossicità acuta derivata dall'associazione radioterapia e cetuximab, l'unico studio randomizzato fino ad ora pubblicato [91] riporta in aggiunta alla tossicità acuta da sola radioterapia, solo il rash cutaneo di tipo vescicolare (tossicità tipica del cetuximab) peraltro limitato al viso e alla parte superiore del tronco, la cui comparsa è stata identificata come elemento predittivo di risposta al trattamento.



Per controllare o prevenire la tossicità cutanea sono state recentemente pubblicate delle “linee guida” cui si consiglia di fare riferimento ed è anche stata proposta una nuova modalità di classificazione della stessa [92-93-94].

Vengono riportati anche singoli casi di tossicità cutanea inattesa ed imprevedibile che può compromettere la prosecuzione del trattamento.

Poiché la tossicità del trattamento può comportare difficoltà ad alimentarsi e importante perdita di peso, si consiglia una valutazione preliminare dello stato di nutrizione per eventuali provvedimenti preventivi, fino al posizionamento di un sondino nasogastrico o di una gastrostomia (endoscopica, percutanea, chirurgica) nei trattamenti più impegnativi [95].

**Nell'ambito di un team multidisciplinare è quindi consigliabile la presenza di un nutrizionista e di un foniatra.**

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

### **1.10.2 Tossicità tardiva**

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

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

Le probabilità di manifestare una tossicità tardiva dopo chemioradioterapia aumentano con l'età e dipendono dalla sede della malattia (laringe/ipofaringe vs cavo orale/orofaringe), dalle dimensioni del T (T3/T4 vs T1/T2) e dall'esecuzione dello svuotamento linfonodale del collo.

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

*xerostomia*: è possibile una prevenzione efficace solo cercando, quando possibile, di rispettare i limiti di dose/volume a livello delle parotidi con opportune tecniche; i dati in letteratura sono ormai abbondanti a questo riguardo, e da un punto di vista pratico si può considerare una dose media di  $\leq 20$  Gy (singola parotide) o  $\leq 25$  Gy (se entrambe le parotidi) ed il volume che assorbe 30 Gy (V30) inferiore al 50% del volume ghiandolare come punti di riferimento da non superare per ridurre il rischio di xerostomia permanente significativa [96-97-98]. La tecnica IMRT rispetto alla 3D riduce significativamente la xerostomia [99].

*Danni dentari e necrosi mandibolare*: legati sia al danno diretto sia alla xerostomia, possono essere in parte prevenuti attraverso una visita odontoiatrica con toilette dentaria, se necessaria, prima di iniziare il trattamento radioterapico (procedura fortemente consigliata in tutti i casi di radioterapia sul distretto testa-collo), e attraverso l'invito ad una accurata igiene orale e all'uso di collutorio ad alto tenore di fluoro. La necrosi mandibolare può essere causata da una incongrua estrazione dentaria (temporalmente troppo vicina alla conclusione della radioterapia) e può essere trattata con toilette chirurgica, terapia antibiotica e ossigenoterapia iperbarica;

- *Danni alla masticazione e trisma:* dovuti alla sclerosi dei tessuti molli e dei muscoli della masticazione oltre che al danno alla articolazione temporo- mandibolare;
- *Danni oculari:* l'unica prevenzione possibile è il rispetto dei limiti di dose. Per quanto riguarda il cristallino, considerando che la dose di tolleranza minima (TD5/5) è variabile da 2 a 10 Gy in funzione del frazionamento, in certi trattamenti è impossibile evitare che si formi una cataratta radioindotta correggibile chirurgicamente; per dosi significativamente più elevate (54Gy) è possibile osservare una neurite ottica o una retinopatia, che può salire al 3-10% per dosi di 55-59Gy [100]. Potrebbe essere utile uno studio del campo visivo nei casi a rischio prima dell'avvio dell'RT
- *Danni uditivi:* piuttosto frequenti in relazione alla dose somministrata e alla irradiazione delle strutture uditive, che deve essere il più possibile evitata. Il danno uditivo può essere ulteriormente aggravato dall'associazione con farmaci ototossici. Le otiti medie croniche e i danni tubarici possono richiedere una miringotomia con applicazione di un drenaggio. Utile uno studio basale della capacità uditiva con esame audiometrico ed impedenzometrico, soprattutto in previsione di trattamenti di chemio-radioterapia con cisplatino e nei pazienti in cui il campo di trattamento può lambire le strutture uditive (come ad esempio nei carcinomi dell'orofaringe e del rinofaringe);
- *Danni neurologici* (encefalo, midollo e tronco encefalico, plesso brachiale, nervi e chiasma ottico, nervi cranici): assolutamente da prevenire mediante un'ottimale conformazione della dose che consenta il rispetto dei limiti di dose, perché non sono disponibili terapie efficaci. Questo vale soprattutto per le lesioni dei seni paranasali e del rinofaringe in cui si può avere il coinvolgimento delle strutture cerebrali. Mentre il danno radio indotto a tronco e midollo, strutture ottiche e plesso brachiale rappresentano eventi gravi e irreversibili, la necrosi limitata ad una piccola porzione encefalica (tipicamente lobo temporale) può avere un range di manifestazioni cliniche variabile (da asintomatica a fortemente sintomatica);
- *Disfagia e aspirazione:* danno grave che può rendere necessaria l'alimentazione attraverso una gastrostomia e che si può in parte prevenire attraverso il contornamento e la adeguata valutazione delle dosi a livello dei muscoli costrittori del faringe, della laringe (sopraglottica e glottica), la base della lingua, quando queste strutture siano comprese nel volume di trattamento. In casi estremi è necessario comunque ricorrere ad una laringectomia totale per ripristinare la corretta canalizzazione. Per ridurre il rischio di simili danni è anche necessaria un'attenta selezione dei pazienti da sottoporre ai trattamenti più impegnativi (tipo chemioradioterapia) [101];
- *Edema laringeo persistente:* sintomo da seguire accuratamente nel tempo, inizialmente con atteggiamento conservativo (uso di antiflogistici e/o cortisonici, astensione da fumo e alcol), in seguito eventualmente da verificare con laringoscopia diretta (diagnosi differenziale con persistenza di malattia); nei casi estremi può richiedere la tracheotomia;
- *Necrosi delle cartilagini laringee:* a rischio nei pazienti con neoplasia che interessa le cartilagini stesse e in relazione alla dose somministrata. Eventuale terapia con antibiotici e ossigenoterapia iperbarica e, nei casi più estremi, laringectomia totale;
- *Danni tiroidei:* in particolare ipotiroidismo, che può presentarsi fino al 20-30% dei pazienti irradiati sul collo. Sono importanti sia la prevenzione, riducendo la dose alla tiroide, che il dosaggio degli ormoni tiroidei nel corso del follow up, in vista di eventuale terapia sostitutiva;
- *Danno ipotalamico-ipofisario:* in particolare il deficit di GH può manifestarsi fino ad un terzo di pazienti trattati per neoplasie extrasellari. I sintomi sono aspecifici e spesso misconosciuti (scarsa memoria, astenia, difficoltà alla concentrazione, tendenza all'isolamento e alterazioni della vita sessuale). L'irradiazione dell'ipofisi e/o dell'asse ipotalamo-ipofisario è frequente nei pazienti trattati per neoplasia rinofaringea;
- *Fibrosi dei tessuti molli del collo:* può essere di intensità variabile e può determinare una riduzione della motilità del collo;
- *Stenosi carotidea:* è noto che la stenosi carotidea tardiva può determinare un aumentato rischio di accidenti cerebro-vascolari. I pazienti con nota vasculopatia andrebbero indagati (eco-color Doppler dei tronchi sovraortici) e trattati (disostruzioni di stenosi emodinamicamente significative) prima di iniziare il trattamento radiante;
- *Danni al pace-maker:* i pazienti portatori di pace-maker devono essere sottoposti ad un'attenta valutazione cardiologia pre-trattamento. La dose assorbita dal device del pace-maker deve essere sempre calcolata e, in caso di posizione sfavorevole, si possono mettere in atto azioni preventive

(confezionamento di una nuova tasca) al fine di ridurre il rischio di danno tardivo. Se l'irradiazione del device risultasse particolarmente elevata, tale da comprometterne potenzialmente il funzionamento, si potrebbe rendere necessaria la discussione di strategie terapeutiche alternative alla radioterapia.

### **1.11 Indicazioni generali alla terapia di supporto**

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

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

La valutazione nutrizionistica potrà selezionare i casi che necessitano di allestimento di gastrostomia prima dell'avvio dei trattamenti e quelli che invece andranno monitorati strettamente durante la terapia stessa per il posizionamento al bisogno di un sondino naso-gastrico per l'alimentazione [101].

Utile anche una valutazione da uno specialista logopedista in caso di presenza di aspirazione o di rischio che il trattamento stesso induca problematiche disfagiche o complicanze quali polmoniti ab ingestia [102].

Il posizionamento di un catetere venoso centrale è utile soprattutto nelle situazioni in cui è indicato eseguire un trattamento chemioterapico che prevede la somministrazione di 5-fluorouracile in infusione continua oppure in tutti quei pazienti con malattia recidivata e/o metastatica candidati a trattamenti sistemici palliativi prolungati, consentendo una più agevole somministrazione della terapia di supporto.

Per quanto riguarda la terapia antimicrobica, sebbene non esistano linee guida specifiche e gli studi eseguiti non abbiano dimostrato la reale efficacia di un trattamento profilattico, è consigliabile una terapia antibiotica preventiva quando si eseguono trattamenti con combinazioni chemioterapiche che hanno un elevato rischio di incidenza di neutropenia febbrile come il TPF.

L'uso profilattico di eritropoietina è sconsigliato in concomitanza alla radioterapia (+/- chemioterapia) [103-104-105-106].

#### **1.11.1 Trattamenti antivirali in pazienti con infezione virale attiva sottoposti a chemioterapia**

Il trattamento chemioterapico può scatenare la riattivazione di agenti infettivi (es. HIV, HBV, HCV, TBC) come ad esempio, l'infezione da HBV in pazienti affetti da epatite B attiva (HBs Ag positivi) con complicanze talvolta severe; questo può costituire un problema nelle aree dove l'infezione da HBV è endemica.

Una recente revisione della letteratura [107] ha dimostrato che il trattamento preventivo con Lamivudina è in grado di ridurre la riattivazione del virus (dell'80% circa) e dell'epatite ad esso correlata in pazienti Hbs Ag positivi sottoposti a trattamento chemioterapico. Sulla base di questi dati, un panel di esperti si è recentemente espresso a favore del trattamento preventivo con Lamivudina [108-109-110].

Non esistono trattamenti antivirali attivi per l'epatite C, la cui presenza è da escludere in caso di un'alterata funzionalità epatica non giustificata da altre concause (ad esempio, infezioni concomitanti, metastasi, ecc)

I pazienti HIV + hanno un rischio aumentato di sviluppare un tumore del distretto testa e collo (in particolare carcinomi orofaringei HPV-relati) rispetto alla popolazione generale [111-112], tale rischio è maggiore nei soggetti di sesso maschile, eterosessuali, con un'età superiore ai 50 anni, fumatori o ex-fumatori [113]. Spesso questi soggetti non sono a conoscenza di essere portatori di un'infezione da HIV al momento della diagnosi della malattia tumorale per cui potrebbe essere utile nell'ambito della programmazione terapeutica, almeno nei soggetti di età compresa fra i 18 e i 60 anni con diagnosi di carcinoma orofaringeo HPV relato, escludere la presenza concomitante di un'infezione da HIV.

## 1.12 Il follow-up

Le finalità del percorso di follow up al termine dei trattamenti per un tumore del distretto cervico-facciale sono molteplici: oltre infatti alla valutazione sull'esito oncologico delle terapie vi è anche l'analisi degli effetti tardivi dei trattamenti, il percorso di riabilitazione, il ripristino dello stato nutrizionale, il monitoraggio dello stato psicosociale del paziente.

Per quanto attiene alla valutazione principale relativa allo stato di malattia, gli esami e le visite sono volte a diagnosticare recidive o secondi tumori ad uno stadio precoce, per istituire, quando possibile, trattamenti che possano massimizzare la sopravvivenza.

La pianificazione del follow-up dovrebbe essere personalizzata secondo le caratteristiche del singolo individuo, della sottosede di malattia e del trattamento eseguito.

Infatti lo scopo del percorso di follow up potrebbe variare a seconda del tipo di cura già effettuata (tipicamente chirurgia vs radioterapia), della finalità e delle tossicità attese di un eventuale ulteriore trattamento.

Poiché i partner di pazienti con neoplasia dell'orofaringe legata ad HPV hanno una incidenza molto bassa di infezione HPV rispetto alla popolazione generale, non vi è motivo di indicare modifiche dei comportamenti sessuali dopo la diagnosi oncologica. (*grado di evidenza 4, forza raccomandazione positiva debole*).

Similmente, non vi è indicazione alla vaccinazione del partner, poiché l'infezione è stata molto verosimilmente già contratta in precedenza (*grado di evidenza 4, forza raccomandazione negativa debole*).

Poiché la diagnosi di neoplasia legata a HPV come infezione a potenziale trasmissione sessuale può alterare l'equilibrio psicosociale del soggetto e del partner, può vedersi indicazione a counseling psicologico e a discussione franca sui dati sinora noti e ignoti nelle neoplasie orofaringee HPV-relate.

Non vi è evidenza di necessità di screening del partner rispetto a neoplasia del distretto (*grado di evidenza 3, forza raccomandazione negativa debole*)

Si suggerisce comunque la pianificazione del follow-up e del piano riabilitativo già al momento della scelta terapeutica nell'ambito della valutazione clinica multidisciplinare, salvo poi modificarne il profilo se dovessero intervenire situazioni che possano alterare la finalità, l'intensità della cura e quindi lo scopo del follow-up stesso.

Alcuni punti fermi relativi al percorso di follow up sono i seguenti:

- a) Occorre valutare le tossicità acute e subacute delle terapie in modo stretto nelle prime settimane dopo il termine della radio(chemio)terapia, per almeno un mese o fino a regressione delle tossicità acute a grado < 2
- b) È consigliabile, stante le peculiari tossicità dei trattamenti in questo distretto, monitorare gli effetti del trattamento sulla qualità di vita del paziente attraverso ad esempio la somministrazione di questionari di qualità di vita (ad es. EORTC QoL HN35).
- c) Occorre programmare periodicamente una valutazione degli effetti collaterali dei trattamenti attraverso i seguenti esami:
  - studio della *funzionalità tiroidea* in pazienti irradiati al collo o della funzionalità *dell'asse ipotalamo-ipofisario* in irradiazioni della base cranica. La determinazione del TSH andrebbe ripetuta con cadenza annuale per almeno 5 anni dalla fine del trattamento.
  - valutazione della *disfagia* con endoscopia o RX dinamico della deglutizione
  - *esame audiometrico* in pazienti che presentino sintomatologia ipoacusica da terapie
  - studio *ecodoppler dei vasi del collo* in pazienti a rischio per stenosi carotidea sottoposti a irradiazione.

In base all'esito degli esami sarà poi effettuata la programmazione del percorso riabilitativo o delle cure necessarie quando possibili.

- d) In caso di Pazienti che siano ancora fumatori, si suggerisce di mettere in atto tutti gli interventi di provata efficacia per la disassuefazione da fumo; analogamente i pazienti con alcolismo attivo devono essere riferiti a servizi territoriali specifici per la disassuefazione da alcol.

La valutazione obiettiva del distretto cervico-facciale va eseguita periodicamente, soprattutto nei primi anni dopo il trattamento primario, per la sorveglianza delle tossicità acute e tardive sulle mucose, per la valutazione precoce delle recidive locali e delle seconde neoplasie. La valutazione obiettiva dovrebbe comprendere tutte le sottosedi esplorabili del distretto ORL (cavo orale, faringe, laringe).

#### Imaging radiologico

Si consiglia, negli stadi avanzati (III-IV), l'effettuazione di un controllo radiologico (con TC o RM del distretto cervico-facciale) a documentare gli esiti dei trattamenti effettuati.

La prima valutazione oncologica della risposta al trattamento (chemio)radiante deve avvenire in genere in un range di tempo compreso tra le 8 e 12 settimane dalla fine delle terapie

Il valore predittivo negativo della TC-PET con fdg, se effettuata non prima delle 12 settimane, può permettere di discriminare residui di malattia soprattutto a livello linfonodale. Tale esame può essere ritenuto utile nel caso sia preso in considerazione un intervento di dissezione linfonodale del collo. Successivamente al primo controllo radiologico, non esiste una evidenza chiara sul beneficio nell'effettuazione di esami radiologici per il riscontro precoce di recidiva o di secondo tumore, relativamente al possibile miglior controllo di malattia.

La TC torace (senza mdc) può essere suggerita annualmente nei soggetti sopra i 50 anni con una storia di fumo > 20 pack/year per un maggior rischio di secondi tumori polmonari. La TC torace può essere potenzialmente utile anche nei tumori localmente avanzati delle ghiandole salivari, per la possibile metastatizzazione a distanza, che potrebbe beneficiare di un approccio chirurgico se con basso carico di malattia.

#### Frequenza e durata del follow up

La frequenza delle visite non è standardizzata e può essere personalizzata sulla base della sottosede di malattia, potendo permettere un riconoscimento più precoce di potenziali recidive; anche su questo punto non esistono però evidenze da letteratura, ma ci si basa sul parere di esperti.

Dopo i 5 anni si considera ragionevolmente concluso il follow up specialistico programmato, invitando tuttavia il paziente a rivolgersi al medico di assistenza primaria in caso di comparsa di sintomi o segni di rilievo e dando disponibilità al rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta ripresa di malattia. Questa condizione non si applica ai Pazienti che hanno sofferto di estesioneuroblastoma o di carcinoma adenoide-cistico, per cui il follow up è consigliato sino a 10 anni per il rischio di recidiva tardiva.

#### Marcatori tumorali

Non esistono nel distretto cervico-facciale marcatori dalla comprovata sensibilità diagnostica, ad eccezione del valore di EBV DNA plasmatico quantitativo per i carcinomi rinofaringei EBV-relati. Questo dato, seppur mutuato da casistiche orientali, può trovare un razionale nella valutazione al termine dei trattamenti (tra 1 e 4 settimane) e per un monitoraggio periodico.

#### Questioni non ancora risolte

Le seguenti tematiche rappresentano ancora dei punti non risolti, su cui sono attivi/auspicabili studi clinici a chiarimento del percorso ideale di follow up:

- Necessità o meno di proseguire con imaging radiologico dopo un primo controllo negativo dal termine dei trattamenti;
- Deintensificazione del follow up loco-regionale nei pazienti con tumore orofaringeo a basso rischio (HPV positivo e fumatore < 10 pack/years o HPV positivo, fumatore > 10 pack/years e con N < N2b)



Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
<b>Esame clinico comprensivo di valutazione ORL</b>	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radio(chemio)terapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute e subacute.	<b>3</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>Imaging radiologico loco-regionale</b>	Controllo con RM o TC massiccio facciale e collo entro le 12 settimane dal termine del trattamento radio(chemio)terapico, in caso di malattia localmente avanzata.	<b>3</b>	<b>Positiva forte</b>
	Successivi controlli radiologici da programmare a seconda di terapie già effettuate, sottosede, rischio presunto di ripresa di malattia potenzialmente recuperabile	<b>4</b>	<b>Positiva debole</b>
<b>TC torace con mdc</b>	Annualmente, se sopra i 50 anni con una storia di fumo > 20 pack/year, per un maggior rischio di secondi tumori polmonari	<b>3</b>	<b>Positiva debole</b>
<b>PET</b>	Dopo le 8-12 settimane dalla fine delle terapie in caso di dubbio di persistenza di malattia a livello linfonodale nel collo e di possibilità di intervento di dissezione laterocervicale	<b>3</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>Studio degli effetti collaterali delle terapie</b>	Esami ematici di funzionalità tiroidea con TSH come primo step (se RT su collo) e asse ipotalamo/ipofisario (se RT su base cranio)	<b>3</b>	<b>Positiva forte</b>
	Valutazione endoscopica della deglutizione	<b>3</b>	<b>Positiva forte</b>
	Ecodoppler tronchi sovraortici se RT su collo	<b>3</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>EBV DNA plasmatico quantitativo</b>	Per carcinomi rinofaringei EBV-relati:		
	- da 1 a 4 settimane dalla fine delle terapie - annualmente nel follow up	<b>3</b> <b>4</b>	<b>Positiva forte</b> <b>Positiva debole</b>
<b>Survivorship care</b>	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e dall'alcol e l'adozione di stili di vita salutari.	<b>1</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>Procedure non raccomandate</b>	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": PET, ecografia addominale, ecocardiografia; imaging del sistema nervoso centrale; marcatori ematici	<b>4</b>	<b>Positiva forte</b>

### 1.13 Neoplasie testa-collo ed età avanzata

Il trattamento delle neoplasie del testa-collo nei pazienti anziani è un problema abbastanza comune nella pratica oncologica, e necessita della valutazione non solo dei potenziali benefici e della tolleranza alla terapia ma anche della capacità del paziente ad 'adattarsi' alla terapia stessa tenendo conto di fattori aggiuntivi, come la stima dell'aspettativa di vita e il rischio di mortalità legata alle eventuali comorbidità.

Secondo l'NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 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 [127]. 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 in questi pazienti di sviluppare gravi effetti collaterali.

La CGA è una valutazione completa ma ha lo svantaggio di essere ‘time consuming’; di conseguenza sono stati individuati strumenti di selezione alternativi più snelli, come il VES-13 (Vulnerable Elders Survey) [128] e il G8, in grado di identificare i pazienti da sottoporre a valutazione geriatrica completa, con particolare riferimento ai pazienti anziani con tumori del distretto testa-collo [129].

Inoltre, il rischio operatorio nei pazienti sottoposti a chirurgia, può essere valutato nello specifico utilizzando la scala PACE (Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly): i punteggi PACE indicano che i parametri maggiormente indicativi di complicanze post-chirurgiche sono la necessità di assistenza nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL) e un performance status compromesso [130].

### **1.13.1 Chirurgia**

Il trattamento chirurgico è considerato fra gli approcci essenziali, indipendentemente dall'età [131]. A causa del rischio di complicanze postoperatorie più elevato, il chirurgo può prendere una decisione terapeutica considerando i risultati oncologici attesi e la stima delle possibili complicanze. Il principale fattore da valutare è la presenza di comorbidità (misurabile con la scala ACE-27, Adult Comorbidity Evaluation-27). Va considerato, inoltre, che le complicanze cardiovascolari e polmonari sono più frequenti nella popolazione con età superiore ai 70 anni [132].

Secondo una stima del NSQIP (Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Project), la mortalità e le complicanze post-chirurgiche nei primi 30 giorni, hanno un'incidenza più elevata nei pazienti con età superiore agli 80 anni, rispetto a quelli di età inferiore (8% vs 3%) [133]. In questo gruppo di pazienti, inoltre, la mortalità a 30 giorni è stata più elevata nel sottogruppo in cui si sono verificate complicanze post-chirurgiche rispetto a chi non le aveva manifestate (26% vs 4%), a testimoniare il fatto che per i pazienti anziani è più difficile superare e risolvere le complicanze post-chirurgiche.

In una review retrospettiva su 242 pazienti con età superiore ai 70 anni sottoposti a chirurgia con intento curativo per tumori del distretto testa-collo, le caratteristiche che predicevano l'aumentato rischio di complicazioni includevano: la dissezione del collo bilaterale, la presenza di due o più comorbidità, la chirurgia ricostruttiva e lo stadio IV di malattia [134].

### **1.13.2 Radioterapia**

L'efficacia e la tossicità della radioterapia sono state valutate in una ampia analisi retrospettiva dell'EORTC su 5 studi che hanno utilizzato la radioterapia con intento radicale, quattro dei quali erano di fase III, tra il 1980 ed il 1995 [135]. Quattro studi confrontavano pazienti sottoposti a frazionamento convenzionale con pazienti sottoposti ad iperfrazionamento; uno comparava pazienti trattati con e senza cisplatino concomitante. L'incidenza della tossicità acuta di grado 3 e 4, in particolare la mucosite, aumentava con l'età: 7.7% per pazienti di età  $\leq 50$  rispetto a 31.3% per quelli  $> 70$  ( $p = 0.001$ ). Per quanto riguarda l'incidenza di tossicità tardiva e la sopravvivenza globale a 5 anni, non vi sarebbero differenze statisticamente significative in base all'età.

Comunque, solamente il 12% dei pazienti ( $n = 185$ ) arruolato negli studi aveva più di 70 anni, suggerendo una deviazione di selezione significativa. Studi successivi hanno tuttavia dimostrato risultati simili a questa analisi retrospettiva [136].

Nel MARCH (Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinoma of the Head & Neck), sono stati rivisti 15 studi, per valutare i benefici sul controllo locale e sulla sopravvivenza di trattamenti radianti iper- e ipo-frazionati. Il beneficio sulla sopravvivenza globale dell'utilizzo di queste tecniche è stato dimostrato per pazienti con meno di 70 anni ma non per i più anziani. In aggiunta, la proporzione di morti non correlate al tumore aumentava dal 18% per pazienti con età  $< 50$ anni al 41% per pazienti con età  $> 70$  anni, suggerendo l'importanza delle comorbidità concomitanti come causa di morte [137].

Tra gli effetti collaterali tardivi del trattamento radiante, va segnalato l'aumento degli eventi cerebrovascolari, che nei pazienti con età superiore ai 70 anni arriva ad interessare il 34% dei soggetti a 10 anni dalla RT radicale [138].

### 1.13.3 Trattamento combinato radio-chemioterapico

L'approccio standard per la maggior parte dei pazienti con tumori cervico-cefalici di stadio III-IV comprende chemioterapia concomitante a radioterapia seguite o meno da chirurgia (in base a presenza o assenza di malattia residua).

Il MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) riporta che dal trattamento combinato CT/RT deriva un beneficio nella sopravvivenza a 5 anni (6,5% in più rispetto a sola RT); questo vantaggio tende a ridursi nei pazienti con età > 70 anni, indipendentemente dal frazionamento della RT utilizzato. Come in altri studi, inoltre, la percentuale di decessi non-cancro correlati aumenta drasticamente nei pazienti con più di 70 anni rispetto ai pazienti con meno di 50 anni (39% vs 15%) [32]. Il trattamento combinato CT/RT aumenta il rischio di tossicità nei pazienti anziani. In una revisione retrospettiva su tre studi dell'RTOG, l'età si è dimostrata un forte predittore di tossicità tardiva: in tutti i pazienti inclusi in questa analisi, c'era un aumento di tossicità tardiva come variabile continua all'aumentare dell'età (HR= 1.05 per ogni anno di età dopo i 70 anni). Inoltre, l'età avanzata si è dimostrata essere un fattore di rischio per lo sviluppo di tossicità tardive gravi, quali dipendenza del sondino naso-gastrico per più di 2 anni dal trattamento, disfunzioni faringee e laringee, fistole.

I dati riguardanti regimi di CT efficaci meno tossici (ma non necessariamente applicabili alla popolazione anziana) sono piuttosto limitati; uno studio randomizzato di fase II ha confrontato tre schemi terapeutici basati sulla somministrazione giornaliera o settimanale di CT durante RT, dimostrando che i regimi che prevedevano alte dosi di cisplatino avevano simili risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine. Il più efficace dei tre bracci sul controllo loco-regionale si era dimostrato quello che prevedeva la somministrazione settimanale di cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> + paclitaxel 30 mg/m<sup>2</sup>; il vantaggio di tale regime in un paziente fragile deriverebbe dalla possibilità di attenuare la tossicità aggiustando il dosaggio su una base settimanale [139].

Negli ultimi anni, in alternativa alla CT, è stato valutato l'utilizzo di cetuximab in aggiunta alla RT, nei casi di malattia localmente avanzata; nei pazienti con età superiore ai 65 anni, il suo utilizzo non aggiungeva nessun vantaggio, sia in termini di riduzione di tossicità che di aumento della sopravvivenza a 5 anni [29].

Per concludere, data l'evidenza di tossicità maggiore nei pazienti anziani, sembra ragionevole usare CT/RT concomitanti in soggetti di età avanzata opportunamente selezionati.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	<p><i>Nei pazienti con tumore testa e collo di età superiore a 70 anni può essere raccomandato l'utilizzo della radioterapia in associazione a cetuximab rispetto alla sola radioterapia.</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia dell'utilizzo della radioterapia in associazione a cetuximab in pazienti di età &gt; 70 anni", sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 11).</i></p>	<b>Positiva debole</b>

### 1.13.4 Recidiva di malattia e localizzazioni a distanza

Nei pazienti anziani che presentano malattia ricorrente o metastatica è ragionevole provare ad ottenere un controllo della malattia stessa mediante l'utilizzo di un trattamento sistemico (chemioterapia o terapia molecolare con cetuximab). Non esistono dati sufficienti riguardo il vantaggio o meno di aggiungere cetuximab alla CT in pazienti con età superiore ai 65 anni. La scelta del regime terapeutico deve essere personalizzata e selezionata in base alle caratteristiche del paziente da trattare.



### **1.13.5 Raccomandazioni conclusive**

I pazienti anziani devono essere considerati come una sottopopolazione che differisce dalle altre perché presenta una maggiore vulnerabilità e un rischio più elevato di sviluppare tossicità ai trattamenti, a causa di concomitanti comorbidità, ridotto stato funzionale, possibile declino nelle funzioni cognitive. Poiché questa sottopopolazione è poco rappresentata nei più importanti studi clinici internazionali, è fondamentale definire delle raccomandazioni gestionali generali. Si riportano pertanto a seguire le linee-guida elaborate dall'American College of Physicians per la gestione dei pazienti anziani affetti da tumori del distretto testa-collo [140].

Se possibile, valutare sempre tramite la scala CGA tutti i pazienti con più di 65 anni prima di qualsiasi approccio terapeutico (raccomandazione forte; evidenza di qualità moderata).

Se la valutazione CGA risulta non fattibile, una stima generale dello stato funzionale tramite VES-13 o G-8 e una valutazione completa delle comorbidità sono fortemente raccomandate prima di intraprendere la terapia (raccomandazione forte; evidenza di qualità bassa).

Prima della chirurgia, i pazienti con età  $\geq 65$  anni devono essere valutati con una scala tipo PACE; se poi il paziente viene ritenuto idoneo per l'approccio chirurgico, deve essere trattato secondo le stesse linee-guida previste per un paziente giovane (raccomandazione forte; evidenza di qualità moderata).

Nei pazienti con più di 65 anni ci si dovrebbe attendere benefici e tossicità tardive simili al resto della popolazione quando la radioterapia è usata con intento radicale, con un aumento della tossicità acuta (mucosite) ed un possibile aumento di eventi cerebrovascolari. L'età da sola non deve essere usata come parametro decisionale. Trattamenti radianti con frazionamenti non convenzionali probabilmente non offrono benefici supplementari nell'anziano (raccomandazione forte; evidenza di qualità moderata).

Considerato l'aumento della tossicità nei pazienti  $> 70$  anni e la riduzione di efficacia in termini di controllo di malattia, non ci sono dati sufficienti per raccomandare chemioterapia o cetuximab concomitanti alla radioterapia per migliorare la sopravvivenza (insufficiente; evidenza di qualità bassa).

E' ragionevole, nei pazienti con più di 60 anni, impiegare regimi di CT concomitante a base di cisplatino qualora si voglia ottenere una preservazione d'organo nei tumori avanzati della laringe (raccomandazione forte; evidenza di qualità moderata).

Non esistono adeguate evidenze a proposito dei rischi e dei benefici derivanti dall'utilizzo di CT di induzione nei pazienti anziani con tumori del distretto testa-collo localmente avanzata (insufficiente; evidenza di qualità bassa).

Non esistono adeguate evidenze riguardo i benefici e le tossicità ottenuti dall'aggiunta della CT alla RT come trattamento adiuvante in pazienti operati con età superiore ai 70 anni (insufficiente; evidenza di qualità bassa).

E' ragionevole considerare la CT come utili approcci nel trattamento della malattia ricorrente o metastatica nell'anziano (raccomandazione forte; evidenza di qualità moderata); la combinazione chemioterapia + cetuximab non sembra essere vantaggiosa dopo i 65 anni;

Non esistono dati sufficienti a supporto dell'utilizzo di CT + cetuximab nel controllo della recidiva di malattia (raccomandazione debole; evidenza di qualità bassa).

Gli agenti scelti per trattare la malattia ricorrente o metastatica negli anziani dovrebbero essere selezionati sulla base delle vulnerabilità individuali e delle comorbidità di ciascun paziente da trattare (raccomandazione forte; evidenza di qualità moderata).

## **1.14 Bibliografia essenziale**

### **Testi oncologici di riferimento**

1. Vincent T. De Vita., Jr, Samuel Hellman, Steven Rosenberg: Cancer: Principles and Practice of Oncology (8th ed.) Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008
2. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al (editors): Principles and practice of radiation oncology (4th ed.). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.
3. Bernier J Editor: Head and Neck cancer: multimodality management. Springer Science 2011 ISBN 978-1-4419-9463-9

4. Licitra L, Olmi P Editors: Tumori della Testa e del Collo. Integrazione terapeutica nella conservazione della funzione d'organo. Springer 2011 ISBN 978-88-470-1806-8

### Linee guida di riferimento disponibili su Internet

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck cancers. Disponibili all'indirizzo <http://www.nccn.org/professionals/physician>
2. National Cancer Institute (NCI). Physician Data Query (PDQ). Disponibile all'indirizzo <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment>
3. State of the art- Oncology in Europe. Disponibile all'indirizzo <http://www.startoncology.net>

### Riferimenti bibliografici citati nel testo

1. Van Dijk BA, Gatta G, Capocaccia R et al: Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur J Cancer* 2012 Apr; 48(6): 783-96
2. A specific approach for elderly patients with H&N cancer, Ortholan. *Anti-Cancer Drugs* Volume: 22 Issue: 7 (2011-08-01); p. 647-655
3. Management of squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly: Review and recommendations, Weir. *Journal of geriatric oncology* Volume:3 (2012); p.265-272
4. Mia Hashibe, Paul Brennan, Simone Benhamou, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium, *Journal of the National Cancer Institute* 2007 99(10):777-789
5. D'Souza G , Kreimer AR, Viscidi R et al: Case-control study of human papilloma virus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-1956
6. Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 92: 709-720, 2000
7. Gillison ML, D'Souza G, Wezra W et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(6): p. 407-20.).
8. Applebaum, K.M, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J. Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(23): p. 1801-10
9. Boulter A, Johnson NW, Birnbaum W, Teo CG. Epstein-Barr virus (EBV) associated lesions of the head and neck. *Oral Dis.* 1996; 2(2):117-24
10. Park CS, Furukawa M. Detection of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 1997 Apr;107(4):523-6.
11. Kutler D, Auerbach AD, Satagopan J et al: High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 106-112
12. Siddiqui F, Gwede CK: Head and neck cancer in the elderly population, *Semin Radiat Oncol* 2012; 321- 333
13. ICD-O. International Classification of Diseases for Oncology. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, editors. 3rd ed. Geneva: World Health Organization 2000.
14. Spiro RH, Huvos AG, Wong JY et al: et al Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986; 152(4):345-50.
15. Huang S, Hwang D, Lockwood G et al.: The predictive value of tumor thickness for cervical metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: a metanalysis of reported studies. *Cancer.* 2009 Apr 1;115(7):1489-97
16. Braakhuis BJ, Taber MP, Kummer JA et al: A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63: 1727-1730
17. Agrawal et al; Exome Sequencing of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Reveals Inactivating Mutations in NOTCH1. *Science.* 2011 August 26; 333(6046): 1154-1157
18. Stransky et al. The Mutational Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma *Science.* 2011 August 26; 333(6046): 1157-1160.
19. Robbins KT: Classification of neck dissection. *Otolaryngol Clin N Am* 1998; 31:639-655
20. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al: CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69:227-236
21. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P: Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006; 79:15-20
22. <http://groups.eortc.be/radio/ATLAS.html>

23. International Union Against Cancer (UICC). TNM – Classification of Malignant Tumours (7th Edition). Wiley-Liss, New York 2010.
24. Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007;67(4):960–71.
25. Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging early after chemoradiotherapy to monitor treatment response in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1098–107
26. Ong SC et al; Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2008 Apr;49(4):532–40.
27. Porceddu SV, Pryor DI, Burmeister E, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck* 2011;33:1675–1682
28. Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR et al.: Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1996;41(3):203–228
29. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH et al.: Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(2): 319–29
30. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumor site. *Radiotherapy Oncology* 100:33–20, 2011.
31. Pignon JP on behalf of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC) Collaborative Group. Meta- Analysis of chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology* 2009, 92: 4–14
32. Pignon JP, Le Mautre A, Bourhis J on behalf of the MACH-NC Collaborative Group: Metanalyses of chemotherapy in head and neck cancer: An update. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 69: S112–114
33. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368:843–854
34. Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W et al: No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2075–2081
35. Bonner JA et al; Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):21–8
36. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J et al. Impact of p16 status on the results of the phase III cetuximab (cet)/radiotherapy (RT). *J Clin Oncol Vol 32, No 15\_suppl* (May 20 Supplement), 2014: 6001
37. Ang KK et al; A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). *J Clin Oncol*. 2014 Aug 25. pii: JCO.2013.53.5633
38. Ang KK et al; A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 suppl; abstr 5507
39. Bourhis J, Sire C, Graff P et al.: Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):145–53
40. J.O.Deasy: Radiotherapy dose-volume effect on salivary gland function *IJ Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 58– 63
41. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al.: Parotid sparing intensity-modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentric randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):127–36.
42. Bourhis J. Impact of age on treatment effect in locally advanced Head and neck cancer: two individual patient data meta-analyses. *ASCO Annual meeting Proceedings* 2006
43. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Apr 1;101(7):498–506.
44. Lefebvre JL, Ang KK: Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendation. A consensus panel summary. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009, 73 (5): 1293–1303
45. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al.: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group*. *J Natl Cancer Inst* 88: 890–9, 1996

46. Lefebvre J, Rolland F, Tesselaar M et al.: A phase III randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009; Feb 4;101(3):142-52
47. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer: The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 324:1685-1690, 1991
48. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349: 2091-8, 2003
49. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al.: Long Term results of RTOG 91-11: a comparison of three non surgical treatment strategies to preserve the larynx in locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013 Mar; 31(7): 845-52
50. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F et al.: Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or biotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013 Mar; 31(7): 853-9
51. Wang 2011, Knecht R. Current concepts of organ preservation in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:481- 487
52. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-44
53. Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A et al. Laser surgery for early glottic **cancer**: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Apr;135(4):385-90.
54. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52
55. Fietkau R, Lautenschlager C, Sauer R et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high risk SCCA of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abst 5507
56. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27(10):843-50
57. Cooper JS Long-term Follow-up of the RTOG 9501/Intergroup Phase III Trial: Postoperative Concurrent Radiation Therapy and Chemotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; Dec 1;84(5):1198-205.
58. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I et al: Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 2005; 104(7):1408-17
59. Leon X, Lopez M, Pineiro Z et al: External validation of a risk group defined by recursive partitioning analysis in patients with head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head and Neck* 2007; 29 (9): 815-821
60. Jonkman A, Kaanders JH, Terhaard CH et al: Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(1):119-25
61. Harrington KJ, Temam S, D'Cruz A et al. Final analysis: A randomized, blinded, placebo (P)-controlled phase III study of adjuvant postoperative lapatinib (L) with concurrent chemotherapy and radiation therapy (CH-RT) in high-risk patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* Vol 32, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2014: 6005
62. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1705-15
63. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1695-704
64. Posner MR, C. M. Norris CM, L. J. Wirth LJ et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol*, Vol 20, Issue 5, Pp. 921-927
65. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B et al.: Taxane-Cisplatin-Fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group.* *J Clin Oncol.* 2013;31(23): 2854-60
66. Benasso M: Induction chemotherapy for squamous cell head and neck cancer: a neverending story? *Oral Oncol.* 2013; 49(8):747-52
67. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A et al: Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU follow by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). 2009 ASCO Annual Meeting; Abs 6009



68. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al.: Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Mar; 14(3): 257-64.
69. Ezra E. W. Cohen, Theodore Karrison DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). 2012 ASCO Annual Meeting; Abs 5500
70. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/ Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). Vol 32, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2014: 6004
71. <http://www.nccn.org/professionals/physician>
72. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J et al: Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (12): 1983-1991
73. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, et al.: Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma : experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3556-62
74. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT et al: IMRT reirradiation of head and neck cancer - Disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2019; 73 (2): 399-409
75. Mc Donald MW, Lawson J, Garg MK et al: ACR Appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation. Expert panel on radiation Oncology Head and Neck cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2011; 80 (5): 1292-1298
76. Janot F, De Raucourt D, Benhamou E et al: Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma *J Clin Oncol*. 2008; 26(34): 5518-23
77. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al.: RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1299-304
78. Tortochaux J, Tao Y, Tournay E et al: Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. *Radiother Oncol*. 2011; 100 (1):70-5
79. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ et al. Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Med Res* 2006; 4(3):200-8
80. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al.: Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:382-91
81. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA et al. TP53 mutations and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2007; 357: 2552-2561
82. Van Houten VM, Leemans CR, Kummer JA et al: Molecular diagnosis of surgical margins and local recurrence in head and neck cancer patients: a prospective study. *Clin Cancer Res* 2004; 10(11): 3614-20
83. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, Fu KK, Milas L. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002;62(24):7350-6.
84. Gillison M.: HPV and its effect on head and neck cancer prognosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8(10):680-2
85. Vermorken J, Mesia R, Rivera F et al.: Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 339: 1116-1127
86. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I et al.: Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):697-710
87. Trotti A: Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1-12
88. Common Terminology Criteria for Averse Events v4.0 (CTCAE): [http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE\\_4.02\\_2009-09-15\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf)
89. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al: CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13:176-81
90. Ojo B, Genden EM, Teng MS, Milbury K, A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral Oncol*. 2012 Oct;48(10):923-37.

91. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al.: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567-78
92. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB et al: Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2007; 19: 142-149
93. Bölke E, Gerber PA, Lammering G Development and Management of Severe Cutaneous Side Effects in Head-and-Neck Cancer Patients during Concurrent Radiotherapy and Cetuximab. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184(2):105-110
94. Russi E, Merlano M, Comino A et al: Ultrathin hydrocolloid dressing in skin damaged from alternating radiotherapy and chemotherapy plus cetuximab in advanced head and neck cancer (G.O.N.O. AlterRCC Italian Trial): in regard to Macmillan et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:864-872). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(2):638-9
95. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2636-2643
96. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Forastiere A, Ang KK. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3582-9
97. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al: Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:577-587
98. Li Y, Taylor JMG, Ten Haken RK, Eisbruch A: The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67(3):660-69
99. Gupta T, Agarwal J, Jain S et al.: Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2012;104(3):343-8
100. Mayo C: Radiation dose volume effect of the optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; vol 75, suppl n. 3
101. Enteral Koyfman SA, Adelstein DJ Feeding Tubes in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation Therapy for Head-and-Neck Cancer: A Critical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84(3):581-9.
102. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al.: Mucositis study section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):820-31
103. Laheij AM, de Soet JJ, von dem Borne PA et al.: Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 2012; 20(12):3231-40
104. Henke M, Laszig R, Rube C et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9392):1255-60
105. Overgaard J, Eriksen JG, Nordsmark M et al: Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitizer nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:757-64
106. Machtay M, Pajak TF, Suntharalingam M et al; Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: a randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99-03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4): 1008-1017
107. Loomba R, Rowley A, Wesley R et al: Systematic review: the effect of preventive Lamivudine on Hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-528
108. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ et al: Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007; 45: 1056-1075
109. Yeo W, Zhong S, Ho WM et al: Frequency of hepatitis B reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62 (3): 299-307
110. Yeo W, Hui EP, Chan AT et al: Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients with nasopharyngeal carcinoma with lamivudine. *Am J Clin Oncol* 2005; 28 (4): 379-384
111. Kreimer AR, Clifford GM, Snijders PJ et al.: Semiquantitative viral load and serologic biomarkers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2005;115(2):329-32.
112. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS and the Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators: Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008;148(10):728-36
113. Engsig FN, Gerstoft J, Kronborg G et al.: Head and neck cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study. *Clin Epidemiol*. 2011; 3:217-27

114. Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, et al. Follow-up study in head and neck cancer: cure rate according to tumor location and stage. *Oncology* 1997;54(1):38e42.
115. Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125 (4):379e382.
116. Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1992;28(2e3):426e430.
117. de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(9):934e939.
118. Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(12):946e954.
119. Pfister DG, Ang KK, Brockstein B et al. NCCN practice guidelines for head and neck cancer. *Oncology* Willingston Park 2000; 14: 163-194
120. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol.* 2004;15: 1179-1186.
121. Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control* 2011;22(5):671–9.
122. Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, Yueh B, Raminfar L, Drago P, Cha C, Austin-Seymour M, Laramore GE, Hillel AD, Weymuller EA, Wallner KE. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little? *Head Neck.* 2003 Dec;25(12):990-9.
123. Abgral R, Querellou S, Potard G et al (2009) Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 50:24–29
124. Kostakoglu L, Fardanesh R, Posner M, Som P, Rao S, Park E, Doucette J, Stein E, Gupta V, Misiukiewicz K, Genden E. Early Detection of Recurrent Disease by FDG-PET/CT Leads to Management Changes in Patients With Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. *Oncologist.* 2013;18(10):1108-17
125. Jung YH, Song CM, Park JH, Kim H, Cha W, Hah JH, Kwon TK, Kim KH, Sung MW. Efficacy of current regular follow-up policy after treatment for head and neck cancer: Need for individualized and obligatory follow-up strategy. *Head Neck.* 2014; 6:715-21
126. Lin JC, Wang WY, Chen KY, Wei YH, Liang WM, Jan JS, Jiang RS. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 2004; 350:2461-70
127. Extermann M, Hurria A: Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1824-31
128. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C et al.: Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol.* 2010; 28(12): 2046-50
129. Debruyn J: Can the vulnerable elders survey and/or G8 adequately identify elderly patients with head and neck cancer in need of comprehensive geriatric assessment? *J Clin Oncol* 2011; 29 abstr 19670
130. PACE participants, Audisio RA, Pope D, Ramesh HS et al.: Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; Feb;65(2):156-63
131. Santoro L, Tagliabue M, Massaro MA, et al. An algorithm to predict postoperative complications in oropharyngeal and oral cavity carcinoma. *Head Neck.* 2014 Feb 20. doi: 10.1002/hed.23637.
132. Zabrodsky M, Calabrese L, Tosoni A et al.: Major surgery in elderly head and neck cancer patients: immediate and long-term surgical results and complication rates. *Surg Oncol.* 2004; Dec;13(4):249-55
133. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J: Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(3):424-9
134. Sanabria A, Carvalho AL, Melo RL et al.: Predictive factors for complications in elderly patients who underwent head and neck oncologic surgery. *Head Neck.* 2008; 30(2):170-7
135. Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W et al.: No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer.* 1996; 32A(12):2075-81
136. Syrigos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM et al.: Head and neck cancer in the elderly: an overview on the treatment modalities. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35(3): 237-45
137. Bourhis J, Le Maître A, Baujat B et al.: Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(3):188-94

138. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA et al.: Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. J Clin Oncol. 2008; 26(31): 5119-25
139. Garden AS, Harris J, Vokes EE et al.: Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. J Clin Oncol. 2004; 22(14):2856-64
140. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. Ann Intern Med. 2010;153(3):194-

## **2. Carcinomi del cavo orale**

### **2.1 Introduzione**

La frequenza del carcinoma del cavo orale è molto elevata in alcuni paesi tra i quali l'India; in Italia ha una incidenza dello 0,4/100000/anno. Sebbene l'incidenza sia maggiore nei maschi, il rapporto maschi/femmine sta progressivamente calando, per un aumento proporzionale del consumo di alcol e tabacco nel sesso femminile [1].

La frequenza di localizzazione dei carcinomi nelle diverse sottosedì del cavo orale varia notevolmente in funzione della localizzazione geografica. In Europa, e specificatamente in Italia, le sottosedì più colpite sono il labbro inferiore (30%), la lingua (30%) e il pavimento orale (16%).

Il cavo orale viene abitualmente suddiviso nelle seguenti sottosedì: labbro inferiore e superiore (prolabio e mucosa vestibolare), gengive inferiore e superiore (bordi alveolari), pavimento orale anteriore e laterale, lingua mobile (2/3 anteriori, cioè endoorali), guance (mucosa geniena) trigono retromolare e palato duro.

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

Buona parte dei carcinomi del cavo orale (15-40%) insorge su manifestazioni già note come lesioni e condizioni precancerose (leucoplachie, eritroplasia, lichen, fibrosi sottomucosa, anemia di Fanconi). La degenerazione può avvenire anche dopo molti anni (15-30) ed è tanto più probabile quanto minore è l'età di comparsa della precancerosi. Oltre alle precancerosi, all'alcolismo e al tabagismo, un altro fattore eziopatogenetico importante è costituito dai microtraumi da malformazioni dentarie, da dentature in cattivo stato di conservazione o da protesi alterate (frequenti in soggetti anziani). In buona parte dei casi il meccanismo patogenetico specifico non può comunque essere identificato.

Il carcinoma del cavo orale esordisce frequentemente come lesione superficiale micropapulare, ma tende rapidamente ad ulcerarsi e ad infiltrare le strutture sottostanti (muscolatura, periostio, osso). L'invasione della rete linfatica è piuttosto precoce e prelude alla diffusione ai linfonodi del collo. Questa si verifica con frequenza variabile in relazione alla sottosedì, alle dimensioni e ad alcune caratteristiche istologiche della lesione primitiva (spessore, grado di malignità, invasione perineurale). La diffusione per via linfatica avviene generalmente in modo progressivo, a partire dai linfonodi più prossimi al tumore primitivo (livelli IA, IB e IIA) per continuare poi in quelli giugulari medi (III) ed inferiori (IV) (vedi paragrafo 1.1.3). Non sono rare però le localizzazioni isolate in questi ultimi linfonodi ("skip metastases").

### **2.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione**

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



## **2.3 Indicazioni terapeutiche generali**

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

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

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

### **2.3.1 Trattamento del tumore primitivo**

#### **2.3.1.1 Neoplasie di limitata estensione (T1)**

Le opzioni terapeutiche sono la chirurgia e/o la RT (brachiterapia). La scelta fra le due modalità è condizionata dalla sede e dal volume della lesione, dall'estensione della componente infiltrante e dai rapporti della lesione con l'osso, ma in generale, si ritiene che le probabilità di guarigione siano paragonabili per i due trattamenti. Quando è possibile una resezione transorale senza conseguenze funzionali significative, il trattamento chirurgico è generalmente preferibile. Qualora all'esame istologico del pezzo operatorio i margini di resezione siano interessati è indicata una radicalizzazione chirurgica, soprattutto in presenza di malattia nel collo, e se questa non è fattibile andrà quindi eseguita una RT postoperatoria [5].

#### **2.3.1.2 Neoplasie ad estensione intermedia (T2)**

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

Nei casi T2 "favorevoli" (diametro massimo < 3 cm, componente infiltrante < 1 cm e spessore di T < 4 mm) la chirurgia di T è il trattamento d'elezione, ma se la lesione è localizzata ad una adeguata distanza da strutture ossee può essere presa in considerazione anche la RT, che consente l'ottenimento di buoni risultati oncologici e funzionali soprattutto in virtù dell'impiego di trattamenti radianti evoluti (IMRT).

Nei T2 "sfavorevoli" (diametro massimo > 3 cm, componente infiltrante > 1 cm e spessore di T  $\geq$  4 mm) la chirurgia è il trattamento di scelta al quale andrà prevista, "ab inizio", l'associazione di un trattamento radiante post-operatorio in presenza di N1 o fattori di rischio minori (G3, invasione per neurale, embolismo endovasale) con o senza chemioterapia concomitante in base alla presenza di fattori di rischio maggiori (margini R1 o close, < 5 mm, e/o diffusione extracapsulare). Non esiste invece un consenso sul trattamento concomitante postoperatorio in presenza solo di fattori di rischio minori (numero di linfonodi coinvolti, infiltrazione perineurale, invasione vascolare, coinvolgimento del IV e V livello linfonodale), situazione in cui la sola radioterapia post-operatoria è considerata un'opzione ugualmente valida.

### 2.3.1.3 Neoplasie avanzate (T3-T4)

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

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>D*</b>	Nelle neoplasie avanzate del cavo orale operabili, la chirurgia deve essere considerata il trattamento di scelta a cui potrà far seguito la RT con o senza chemioterapia concomitante in base alla presenza di fattori di rischio.	<b>Positiva forte</b>
<b>A</b>	Nelle neoplasie avanzate del cavo orale non operabili, il trattamento chemio-radioterapico concomitante deve essere considerato il trattamento di scelta. Se le condizioni del paziente non lo consentono, dovrà essere proposto un trattamento radioterapico esclusivo (vedi riferimento 31 del capitolo 1 aspetti generali)	<b>Positiva forte</b>

\*opinione espressa dal panel

## 2.3.2 Trattamento del collo

### 2.3.2.1 Assenza di adenopatie (cNO)

Il trattamento del collo clinicamente negativo dipende da vari fattori, quali la sede del tumore primitivo, la profondità di infiltrazione (> 3-4 mm) la possibilità di uno stretto controllo clinico (anche mensile/bimestrale nel primo/secondo anno dalla diagnosi), e la modalità terapeutica utilizzata per trattare il tumore primitivo.

In particolare può non essere effettuato alcun trattamento del collo, a condizione che sia possibile uno stretto controllo clinico e in assenza di fattori di rischio all'esame istologico nei casi resecati, nelle seguenti situazioni: T1-T2 del labbro, della gengiva superiore e del palato duro; T1 della gengiva inferiore, del pavimento orale e della lingua.

Dove si prevede un rischio di micrometastasi linfonodali > del 20%, s'impone invece il trattamento precauzionale del collo (I, II e III livello in tutti i casi, anche IV livello per i tumori della porzione posteriore del corpo linguale). Tale rischio è correlato alla entità della infiltrazione della muscolatura linguale, il cut off è generalmente posto fra i 3 ed i 4 mm di infiltrazione.

La chirurgia (svuotamento radicale modificato o selettivo dei livelli I-III) è generalmente preferita alla RT a meno che non si tratti di un T operato con fattori di rischio o di un pregresso trattamento BRT. Nel primo caso la RT esterna dovrà comprendere anche il T. La biopsia del linfonodo sentinella deve essere ancora considerata investigazionale. Questo procedimento richiede una notevole curva di apprendimento e alcuni particolari non sono ancora stati standardizzati. Alcuni considerano la biopsia del linfonodo sentinella uno strumento utile per personalizzare l'estensione dello svuotamento linfonodale precauzionale.

### 2.3.2.2 Presenza di adenopatie

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

## 2.4 Note di tecnica radioterapica

Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo).

## 2.5 Chemioterapia pre-operatoria

Ad oggi i 2 studi randomizzati condotti nei carcinomi del cavo orale, localmente avanzati e operabili, non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con chirurgia upfront [7-8] eccetto per i pazienti cN2 [9], in cui nell'ambito dell'analisi per sottogruppi si è raggiunto un vantaggio in sopravvivenza globale; per cui l'impiego della chemioterapia pre-operatoria è raccomandata solo nell'ambito di studi clinici (**Livello di evidenza 1+**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>A</b>	Nei pazienti con carcinoma del cavo orale localmente avanzato ed operabile la chirurgia upfront deve essere considerata il trattamento di scelta a cui potrà fare seguito la RT con o senza chemioterapia concomitante in base alla presenza di fattori di rischio patologici [7-8] .	<b>positiva forte</b>

## 2.6 Risultati attesi

Globalmente il tasso di controllo locale nei carcinomi del cavo orale si attesta intorno al 60-65%. Ovviamente la probabilità di controllo varia a seconda della sede e dell'estensione della malattia, con estremi che vanno dal 95% per i carcinomi T1- T2 del labbro al 20% per i T4 della lingua e del trigono retromolare. La probabilità di controllo loco-regionale varia in funzione della presenza o meno di metastasi linfonodali e della loro estensione. La presenza di metastasi linfonodali riduce del 50% la probabilità di guarigione globale rispetto alle stesse classi di T senza metastasi.

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

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

## 2.7 Follow-up

Si veda paragrafo 1.15 e tabella Follow-up paragrafo 10.1

## 2.8 Bibliografia essenziale

1. Van Dijk BA, Gatta G, Capocaccia R et al: Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur J Cancer* 2012 Apr; 48(6): 783-96
2. Bachaud J.M., Delannes m., et al.: Radiotherapy of stage I and II carcinomas of mobile tongue and/or floor of the mouth. *Radiot and Oncol* 1994; 31, 199-206
3. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, et al: Interstitial brachithery for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:767-775
4. Meichers LJ, Schuurin E, van Dijk BA, de Bock GH, Witjes MJ, van der Laan BF, van der Waal IE, Roodenberg JC. Tumor infiltration depth  $\geq 4$  mm is an indicator for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2012; 48:337-42
5. Barry CP, Ahmed F, Rogers SN, et al. The influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 OSCC. *Head Neck*; 2014 May 2 doi: 10.1002/hed.23729 [Epub ahead of print].
6. Antonio JK, Santini S, Politi D et al.: Sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck: 10 years of experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012 Feb; 32(1):18-25
7. Licita L, Grandi C, Guzzo M et al.: Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):327-33
8. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX et al.: Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):744-51
9. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al: Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002; 112:616-625
10. Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, et al: Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98:546-552
11. Lin CS, Jen YM, Cheng MF, et al: Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: an aggressive cancer requiring multimodality treatment. *Head Neck* 2006; 28:150-157
12. Bilde A, Von Buchwald C, Johansen J et al.: The Danish national guidelines for treatment of oral squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2006; 45:294-249
13. Fan K-H, Lin C-H, Kang C-J, et al: Combined-modality treatment for advanced oral tongue squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:453-461
14. Yao M, Chang K, Funk GF, et al: The failure patterns of oral cavity squamous cell carcinoma after intensity-modulated radiotherapy—The University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1332-1341
15. Liao CT, Chang JT, Wang HM et al: Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (3): 915-22

## 3. Carcinoma del rinofaringe

### 3.1 Introduzione

Il carcinoma della rinofaringe è una forma peculiare dei tumori del distretto cervico-facciale dal punto di vista epidemiologico, etiologico e clinico. Si distingue dai più comuni carcinomi spinocellulari del distretto testa-collo per un picco di incidenza in fasce di età più giovani ( $< 50$  anni), per l'associazione con l'infezione da virus di Epstein-Barr, e per un'elevata incidenza di tipo endemico nel sud-est asiatico: nel sud della Cina ed a Hong Kong si registrano 30-80 casi/100mila abitanti/anno, mentre esso ha un'incidenza intermedia (8-12 casi/100mila ab/anno) in Asia meridionale (Taiwan, Thailandia, Vietnam, Filippine) e nel bacino del Mediterraneo. Anche se in generale è riconosciuta l'assenza dei tipici fattori di rischio (etlismo e tabagismo), vi è una recente evidenza preclinica che il fumo di sigaretta può essere un cofattore nella riattivazione di EBV e dei processi cellulari che portano poi allo sviluppo del tumore.

Al di fuori di queste aree in cui è endemico, ha una incidenza estremamente bassa (0,5 casi/anno/100mila ab.). Il picco di incidenza si rileva tra i 40 ed i 50 anni anche se in alcune aree esiste una distribuzione bimodale (doppio picco di incidenza: 10-20 anni e 50-60 anni). Il rapporto maschi/femmine varia tra i 2-3,5/1.

Il carcinoma della rinofaringe è una malattia caratterizzata da una marcata tendenza alla progressione locale (parafaringe, fosse nasali, base cranica), regionale (linfonodale cervicale) e a distanza (metastasi ematogene

prevalentemente allo scheletro, al fegato, linfonodi extraregionali e al polmone). L'esordio clinico è generalmente caratterizzato da tipici sintomi locali (ipoacusia, ostruzione nasale, deficit dei nervi cranici), oppure dalla comparsa di adenopatie al collo, frequentemente bilaterali, in accrescimento relativamente rapido. L'ipoacusia monolaterale da ostruzione dell'ostio della tuba di Eustachio è molto spesso il primo e a lungo misconosciuto sintomo.

Dal punto di vista istopatologico si comprendono nella definizione "carcinoma del rinofaringe" solo le forme derivanti dall'epitelio colonnare ciliato di tipo respiratorio, con gradi variabili di produzione di cheratina e quindi di differenziazione. La classificazione WHO più recente prevede i seguenti tre tipi istologici: carcinoma non cheratinizzante (differenziato o indifferenziato), carcinoma spinocellulare cheratinizzante, carcinoma spinocellulare basaloide.

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

### 3.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale di malattia è indispensabile disporre dell'esito di una visita specialistica ORL con fibroendoscopia, nonché di una RM (o di una TC) recenti che studino adeguatamente sia la base cranica sia tutto il collo. La RM è caratterizzata da una maggiore risoluzione diagnostica, soprattutto a livello dei tessuti molli, ma la TC potrebbe visualizzare meglio l'eventuale coinvolgimento di strutture ossee; i due esami sono pertanto complementari, ma a parte casi selezionati, non è indispensabile prescrivere entrambi, considerando comunque la RM come l'esame di prima scelta. Lo studio dei linfonodi del collo può essere utilmente integrato con l'ecografia. La TC-PET-FDG può fornire ulteriori informazioni sull'estensione loco-regionale di malattia, oltre a rappresentare l'esame con migliore sensibilità diagnostica per la stadiazione a distanza (vedi aspetti generali 1.3) [1].

La presenza del virus nelle cellule tumorali può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali (es. sarcomi e linfomi). Inoltre la valutazione del numero di copie del virus (EBV DNA quantitativo) nel plasma rappresenta un indicatore prognostico importante, almeno nei paesi ove la malattia è endemica [2].

### 3.3 Indicazioni terapeutiche generali

La radioterapia è tradizionalmente il trattamento elettivo per i carcinomi della rinofaringe, con potenzialità curative in tutti gli stadi di malattia. È fortemente suggerito il ricorso a IMRT non solo per la riduzione della tossicità tardiva, ma anche per il potenziale miglioramento dei risultati oncologici. La chirurgia è attualmente limitata all'asportazione di eventuali residui linfonodali dopo radioterapia, nonché al salvataggio delle ricadute regionali o locali (in alternativa alla re-irradiazione) [6-7].

Nel I stadio è indicato il solo trattamento radiante.

Nello stadio II è stato recentemente concluso uno studio retrospettivo che ha mostrato un beneficio a favore del trattamento concomitante chemioradioterapico rispetto alla radioterapia esclusiva (**Livello di evidenza 2+**). Si tratta di un unico studio supportato da evidenze scaturite anche in un altro studio randomizzato attraverso analisi dei sottogruppi.

Stadi III e IV A/B: la chemioterapia viene utilizzata nel trattamento degli stadi intermedi e avanzati (T2-T4, N2-3) in concomitanza alla radioterapia. Il trattamento farmacologico consigliato è il cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane [17-18-19]. Questa evidenza è sostenuta da diversi studi randomizzati raccolti in 4 recenti metanalisi [17-19-21-23] che hanno confermato l'utilità dell'approccio chemioradiante nei casi localmente avanzati, con un vantaggio in termini di event free survival (EFS), maggior controllo loco regionale e a distanza e un guadagno del 4,6% in termini assoluti di sopravvivenza a 5 anni.

Non c'è evidenza chiara che la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante aggiunga alcun beneficio di sopravvivenza quando confrontata con il trattamento concomitante chemio radioterapico [16-17-18] (**Livello di evidenza 1+**). Tuttavia con la chemioterapia di induzione si osserva in generale un miglioramento di EFS, probabilmente nei pazienti ad alto rischio di ricaduta a distanza.

In una recente meta analisi [19] viene riportato però un vantaggio in OS e riduzione delle metastasi a distanza con l'utilizzo della CT neoadiuvante. La CT adiuvante ridurrebbe invece solo le recidive locoregionali senza impattare sulla sopravvivenza. Sono in corso studi randomizzati in ambiente asiatico che intendono rispondere ai quesiti circa il ruolo della chemioterapia neoadiuvante seguita da chemio-radioterapia concomitante rispetto a sola RT o confrontano neoadiuvante vs adiuvante. In attesa dei risultati di questi studi la chemioterapia concomitante è da considerarsi standard nei casi con malattia allo stadio III e IV AB.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>D*</b>	Nei pazienti con carcinoma del rinofaringe la radioterapia deve essere considerata il trattamento di elezione. La chirurgia dovrebbe essere limitata all'asportazione dei residui linfonodali dopo radioterapia o al salvataggio delle ricadute regionali o locali (in alternativa alla re-irradiazione).	<b>Positiva forte</b>
<b>C</b>	Nei pazienti con carcinoma del rinofaringe in stadio II, il trattamento chemio- radioterapico concomitante è da preferirsi alla radioterapia esclusiva (17)	<b>Positiva debole</b>
<b>A</b>	Nei pazienti con carcinoma del rinofaringe stadio III e IV A/B la chemioterapia con cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane deve essere utilizzata in concomitanza alla radioterapia piuttosto che come trattamento di induzione o adiuvante (18,19,23)	<b>Positiva forte</b>

\* opinione espressa dal panel

### 3.4 Note di tecnica radioterapica

Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo).

### 3.5 Risultati attesi

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

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

### 3.6 Follow-up

Si veda paragrafo 1.15 e tabella paragrafo Follow-up 10.6.

Nelle neoplasie EBV positive può essere considerata la determinazione plasmatica dell'EBV-DNA come marker di monitoraggio della malattia [2].



### 3.7 Re-irradiazione

Il carcinoma rinofaringeo può recidivare localmente dopo un trattamento radiante, in assenza di altre localizzazioni di malattia; in questi casi, può essere posta l'indicazione ad un secondo trattamento radioterapico di salvataggio sulla regione del rinofaringe e/o della base cranica, trattamento che consente la guarigione definitiva in una percentuale limitata ma significativa di casi, in assenza di reali alternative terapeutiche. La re-irradiazione può essere effettuata con brachiterapia HDR (nelle recidive superficiali, 30 Gy in 5-6 frazioni) oppure con radioterapia esterna (es. 60 Gy, se possibile con tecniche ad elevata conformazionalità quali la 3D-CRT, l'IMRT o la stereotassi) oppure con la combinazione delle due metodiche (IMRT + boost con brachiterapia); dosi superiori possono essere prese in considerazione in relazione al tempo trascorso dal primo trattamento e alla sede della recidiva.

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

### 3.8 Bibliografia essenziale

1. Licitra L, Bernier J, Bossi P et al. Cancer of nasopharynx. [www.startoncology.net](http://www.startoncology.net).
2. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al.: Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004;350:2461-2470
3. Xu FH, Xiong D, Xu YF et al.: An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein-Barr virus activation. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Sep 19;104(18):1396-410.
4. Wei W, Sham JST: Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2012 365:2041-2054
5. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds). WHO classification of tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005.
6. Han JY, To VS, Chow VL, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for nasopharyngectomy via the maxillary swing approach. *Head Neck*, 2013 Jun 19. Doi: 10.1002/hed.23403. [Epub ahead of print].
7. Castelnuovo P, Nicolai P, Turri-Zanoni M, et al. Endoscopic endonasal nasopharyngectomy in selected cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:424-430.
8. Waldrom J, Tin MM, Keller A, et al.: Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003; 68: 153-61
9. Palazzi M, Guzzo M, Tomatis S, et al: Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1451-8
10. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, et al: Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:623-632
11. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al: Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 53:12-22
12. Kam M, Teo PML, Chau RMC, et al: Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60; 1440-1450
13. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG: Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005.
14. Lee SW, Back GM, Yi BY: Preliminary results of a phase I/II study of simultaneous modulated accelerated radiotherapy for nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 152-160
15. Fandi A, Bachouchi M, Azli N et al: Long-Term Disease-Free Survivors in Metastatic Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type. *J Clin Oncol* 2000; 13:1324-1330
16. Chen QY, Wen YF, Guo L, Liu H, Huang PY, Mo HY, Li NW, Xiang YQ, Luo DH, Qiu F, Sun R, Deng MQ, Chen MY, Hua YJ, Guo X, Cao KJ, Hong MH, Qian CN, Mai HQ. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Dec 7;103(23):1761-70
17. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL et al: Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (10) 2040-2045
18. Baujat B, Audry H, Bourhis J et al MAC-NPC Collaborative group. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane database Syst Rev* 2006;Oct 28 (4):CD004329
19. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2004 Nov 15;22(22):4604-12.

20. Lei Chen, Chao-Su Hu, Xiao-Zhong Chen et al: Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012. Volume 13, Issue 2, Pages 163-171
21. OuYang PY, Xie C, Mao YP et al.: Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2013 Aug;24(8):2136-46
22. Koutcher L, Lee N, Zelefsky M et al.: Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jan 1;76(1):130-7
23. Blanchard P, Lee AWM, Leclercq J et al. Meta-analysis of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (MAC-NPC): An update on 4,798 patients. Vol 32, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2014: 6022

## 4. Carcinomi dell'orofaringe

### 4.1 Introduzione

I tumori dell'orofaringe sono relativamente frequenti nell'ambito del distretto testa-collo.

In base ai registri tumori esistenti, l'incidenza in Italia nel periodo 1995--2002 era di 2,58 casi per 100.000 abitanti. Gli uomini sono colpiti più delle donne (M:F=6:1) soprattutto tra i 50 e 70 anni.

I tumori dell'orofaringe si associano generalmente ad una storia di abuso di alcol e di tabacco, che sono fattori predisponenti anche per altri tumori del tratto aereo-digestivo superiore, favorendo quindi un'incidenza non trascurabile di tumori multipli sincroni o metacroni. Ormai consolidata è la correlazione eziopatogenetica fra l'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV) e la comparsa di carcinomi spinocellulari dell'orofaringe (soprattutto della tonsilla palatina e linguale) a prognosi relativamente favorevole (vedi anche parte generale).

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

Dal punto di vista istologico il 90% dei tumori è rappresentata dalla forma spinocellulare, mentre il restante 10% è costituito da tumori inusuali quali i carcinomi delle ghiandole salivari minori (carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoideo-cistico, ecc.), i linfomi e i melanomi.

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

### 4.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Gli accertamenti diagnostici da effettuare prima del trattamento sono la visita specialistica ORL + fibroscopia, la RM con mezzo di contrasto (esame di prima istanza, in alternativa la TC con mezzo di contrasto), la radiografia del torace (vedi anche paragrafo 1.3 della parte generale); utile completare la stadiazione con una TC torace nei pazienti forti fumatori e in quei casi con malattia linfonodale avanzata

(N2c-N3). la broncoscopia ed EGDS sono da effettuare solo se clinicamente si sospetti presenza di malattia a livello tracheale o esofageo. La classificazione utilizzata è il TNM (7<sup>a</sup> ed.) (vedi Appendice).

#### 4.2.1 Ricerca di HPV

Non esiste al momento un kit standard approvato da FDA per la determinazione di HPV.

L'overespressione di p16 è considerato marker surrogato di infezione virale "trasformante" da HPV [9]. L'integrazione con l'ibridizzazione in situ per la ricerca del DNA virale aggiunge maggiore specificità; l'analisi di mRNA di E6/E7 può essere utile nei casi dubbi (HPV- p16+). La determinazione di HPV ha un valore prognostico (vedi paragrafo 1.1.2).

### 4.3 Indicazioni terapeutiche generali

Le terapie di scelta sono rappresentate dalla chirurgia e dalla radioterapia, da sole o combinate, e dalla chemioterapia, utilizzata sempre in combinazione con le precedenti in varie sequenze. **Per i livelli di evidenza SIGN e per il grado di raccomandazione clinica si faccia riferimento al capitolo 1 aspetti generali.**

#### 4.3.1 Chirurgia

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

Nella maggior parte dei casi si rendono necessari svuotamenti delle logge linfatiche cervicali con tecnica variabile a seconda delle caratteristiche delle adenopatie, da eseguirsi mono o bilateralmente in relazione alla sede del tumore primitivo, quasi sempre in concomitanza e in continuità con quest'ultimo. I risultati, in termini di guarigione definitiva, sono abbastanza simili a quelli ottenibili con la radioterapia mentre la qualità di vita paga un prezzo elevato, soprattutto con chirurgia.

Negli ultimi anni vi è stato un progresso nelle tecniche chirurgiche, per cui oggi in letteratura sono presenti numerosi report circa l'impiego della chirurgia laser o robotica trans orale (TORS) nei carcinomi orofaringei con buoni risultati sia in termini di outcome che funzionali [1]. Il vantaggio di tale procedura sta nella via di esecuzione; nei brevi tempi di degenza e nella preservazione delle funzioni. Lo svantaggio che queste tecniche sono applicabili a casi selezionati per estensione di malattia (T1 e T2) e vengono effettuati in centri altamente selezionati. Inoltre resta da dimostrare se un trattamento radiante o chemio radiante postoperatorio che si dovesse rendere necessario per la presenza di fattori di rischio non vanifichi i risultati funzionali ottenuti dalla chirurgia meno invasiva. Non vi sono ancora studi comparativi in termini di outcome e qualità di vita fra TORS e radioterapia o chemio-radioterapia, in particolare stratificati per tumori HPV-relati e non.

#### 4.3.2 Radioterapia

La radioterapia esclusiva è indicata per neoplasie di dimensioni piccole (T1) o intermedie (T2); in questi casi selezionati il controllo locale è equivalente tra chirurgia e radioterapia (80-90%), ma con la RT gli esiti funzionali rispetto alla chirurgia open sono probabilmente migliori, non ci si può esprimere in questo senso

rispetto alla TORS o alla chirurgia laser. Nelle localizzazioni alla parete posteriore la RT è la terapia di elezione. Negli stadi più avanzati (III-IV) la RT ha un ruolo importante soprattutto in un'ottica di preservazione d'organo (a prescindere dallo stato di HPV), in particolare quindi in tutti i casi in cui l'opzione chirurgica comporterebbe danni funzionali eccessivi (es. laringectomia). In questo contesto, nel tentativo di ottimizzare i risultati oncologici, e' necessario associare alla RT la chemioterapia [2-3] o cetuximab [4] oppure impiegare un frazionamento alterato della dose [3]. (vedi paragrafo 1.5.1)

Anche nel caso dei carcinomi orofaringei la radioterapia trova frequente indicazione in ambito post-operatorio, eventualmente associata alla chemioterapia, riconoscendo criteri di applicazione analoghi a quelli stabiliti per le altre sedi anatomiche (vedi parte generale, paragrafo 1.7). Anche in questo distretto, l'utilizzo della IMRT ha dimostrato una riduzione della tossicità tardiva (bibliografia parte generale).

### 4.3.3 Chemioterapia

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

Negli stadi III-IV la chemioterapia con cisplatino concomitante alla radioterapia è il trattamento standard (vedi parte generale, paragrafo 1.5); in casi particolari la somministrazione di cetuximab concomitante alla radioterapia può essere una valida alternativa. La chemioterapia post-operatoria trova indicazione solo in associazione alla radioterapia secondo i criteri già esplicitati nella parte generale (paragrafo 1.5.1.3).

La chemioterapia di induzione deve essere ancora considerata sperimentale anche se l'unico studio randomizzato specifico per i tumori dell'orofaringe (GETTEC) sembra dimostrare un beneficio sulla sopravvivenza in paragone alla sola radioterapia [5].

## 4.4 Note di tecnica radioterapica

Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo).

## 4.5 Risultati attesi

In linea generale è possibile affermare che negli stadi iniziali di malattia (T1-2 N0) le possibilità di sopravvivenza a 5 anni con radioterapia convenzionale o chirurgia limitata, da sole, oscillano fra il 70% e l'80%, per tutte le localizzazioni orofaringee. Negli stadi più avanzati per estensione locale (T3-T4) o regionale (N1-3) le possibilità di sopravvivenza a 5 anni si riducono nettamente e progressivamente con l'avanzare dello stadio, andando dal 50% al 20%. Del tutto recentemente sono stati descritti i principali fattori prognostici dei carcinomi dell'orofaringe (stadio III e IV) trattati con chemio radioterapia concomitanti: in ordine decrescente la presenza di HPV nel tessuto tumorale, il fumo e infine dallo stadio di T e di N. Questo studio ha suddiviso la prognosi dei pazienti in base a 3 categorie: basso rischio con una prognosi ottimale 90 %, rischio intermedio 70% e alto rischio 35% di sopravvivenza a 5 anni [6-7].

	Basso	Intermedio	Alto
HPV +	$\leq 10$ pack-years* > 10 pack-years se < N2b	> 10 pack-years se $\geq$ N2b	
HPV -		$\leq 10$ pack-years e < T4	> 10 pack-years $\leq 10$ pack-years e T4

\* pack-years = un pacchetto di sigarette al giorno per un anno (per il calcolo si veda [smokingpackyears.com](http://smokingpackyears.com))

## 4.6 Follow-up

Si veda il paragrafo 1.15 e tabella follow-up paragrafo 10.5.

Recente è l'evidenza che nei pazienti con tumore orofaringeo HPV-relato le metastasi a distanza possono presentarsi anche dopo anni rispetto alla diagnosi iniziale (mediana 3 anni, range 1 mese – 8 anni). Si rammenta che la ricerca di HPV nelle cellule della lesione metastatica è utile per distinguere una lesione secondaria da pregresso carcinoma orofaringeo HPV+ da una nuova lesione primitiva e quindi a decidere il piano di cura.

## 4.7 Bibliografia essenziale

1. De Almeida JR, Byrd JK, Wu R et al: A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy or early oropharynx cancer. *Laryngoscope* 2014. Epub ahead of print
2. Olmi P, Fallai C, Rossi F, et al: Conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy and concomitant chemotherapy in advanced oropharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:78-92
3. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25:231-241
4. Bonner JA et al; Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):21-8
5. Domette C, Hill C, Lefebvre JL et al: Randomised trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'étude des tumeurs de la tete e du cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000; 83: 1594-1598.
6. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24–35
7. Granata R, Miceli R, Orlandi E et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study. *Ann Oncol.* 2012 Jul; 23(7):1832-1837
8. Bishop JA, Ogawa T, Chang X et al.: HPV analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012 Jan;36(1):142-48
9. Smeets, S.J., Hesselink AT, Speel EJ et al., A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*, 2007. 121(11): p. 2465-72.

## 5. Carcinomi dell'ipofaringe

### 5.1 Introduzione

I tumori dell'ipofaringe hanno un'incidenza molto variabile nel mondo (massima in India). In Europa l'incidenza è 0,90/100.000 casi, la Francia è il paese con l'incidenza più alta mentre in Italia l'incidenza è pari a 0,4 casi ogni 100 mila abitanti per anno. Il rapporto maschi/femmine è circa 9:1, tranne per la localizzazione retrocricoidale, per la quale vi è una modesta prevalenza del sesso femminile.

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

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



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

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

## 5.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale della malattia è necessario disporre di una valutazione ORL con fibroscopia del distretto faringo-laringeo e di una TC o di una RMN con m.d.c. della regione cervico-facciale. Le lesioni primitive sincrone delle vie aereodigestive superiori non sono infrequenti (rischio annuale aumentato del 2-3%), soprattutto nei casi esposti a fattori di rischio. È quindi consigliabile una valutazione di questi distretti con una endoscopia del tratto digerente superiore (anche allo scopo di verificare l'estensione della malattia verso l'esofago) ed uno studio radiologico del torace con TC. Per altre indagini vedi la parte generale.

## 5.3 Indicazioni terapeutiche generali

Radioterapia e chirurgia ottengono risultati analoghi nelle lesioni iniziali dell'ipofaringe (T1-2 N0), peraltro non frequenti. La terapia radiante è preferibile, rispetto ad una chirurgia demolitiva, per i migliori risultati funzionali. In particolare, IMRT aumenta il controllo loco-regionale rispetto alla RT-3D [5].

Una chirurgia conservativa, quando fattibile, può essere una valida alternativa alla radioterapia.

Nei tumori più avanzati (stadi III-IV) operabili, la chirurgia seguita da radioterapia, con o senza chemioterapia (a seconda della presenza di fattori di rischio, vedi prima), è tradizionalmente il trattamento di prima scelta. Vari studi randomizzati hanno indicato la fattibilità di programmi di chemio-radioterapia allo scopo di conservare la laringe, con probabilità equivalenti di controllo locale di malattia e analoga sopravvivenza rispetto alla chirurgia, ma con conservazione dell'organo (a 5 anni 53% con il trattamento sequenziale e 60% con il trattamento alternante) e della funzione (a 5 anni 30% con il trattamento sequenziale e 36% con il trattamento alternante). Tuttavia emergono recenti dati ricavati da database epidemiologici americani che indicherebbero una migliore sopravvivenza dei pazienti sottoposti a chirurgia seguita da radioterapia [4]. Questi dati suggeriscono come sia importante un'adeguata selezione del paziente e una condotta ottimale del trattamento, così come avviene nell'ambito di studi clinici, per poter ottenere i risultati descritti.

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

**Per i livelli di evidenza SIGN e per il grado di raccomandazione clinica si faccia riferimento al capitolo 1 aspetti generali.**

## 5.4 Chemioterapia

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

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

La chemioterapia di induzione seguita da radioterapia nei pazienti responsivi è una opzione di trattamento nei programmi di preservazione d'organo e lo schema chemioterapico più efficace ai fini della preservazione anatomica e funzionale d'organo prevede l'associazione di docetaxel/cisplatino/5fluorouracile (TPF) (vedi anche parte generale) [11]. Il trattamento di chemio-radioterapia alternante può essere un'opzione alternativa alla chemio-radioterapia sequenziale per la preservazione d'organo [6].



Negli stadi III-IV la chemioterapia concomitante alla radioterapia rappresenta un'altra opzione di cura (vedi parte generale);

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

## 5.5 Note di tecnica radioterapica

Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo).

## 5.6 Risultati attesi

Negli stadi iniziali di malattia (T1-2 N0) un trattamento radioterapico esclusivo o chirurgico possono ottenere buoni tassi di controllo loco-regionale definitivo (dell'ordine del 70-80%). Naturalmente una frazione dei casi trattati in prima istanza con radioterapia possono essere recuperati chirurgicamente anche se con complicanze postoperatorie frequenti.

La prognosi della malattia localmente avanzata (T3-4 e/o N 1-3) rimane piuttosto critica. La sola radioterapia così come la chirurgia seguita da radioterapia da sola o da radio chemio-radioterapia ottiene risultati nel complesso modesti (controllo loco-regionale inferiore al 40%); un significativo miglioramento si è ottenuto con l'integrazione radio-chemioterapica. E' utile ricordare che la prognosi dei pazienti operabili e candidati a laringectomia, trattati in prima istanza con chemioterapia di induzione nell'ambito di un programma di preservazione d'organo è la stessa dei pazienti trattati con chirurgia seguita da radioterapia (sopravvivenza a 10 anni 13,1% con chemioterapia sequenziale verso 13,8% con chirurgia + RT) [2].

Non va dimenticato che in questi tumori la prognosi è condizionata in modo significativo dalle condizioni generali spesso assai decadute in questi pazienti, ma anche dal rischio relativamente elevato di diffusione tumorale extra-regionale e dall'insorgenza di secondi tumori.

## 5.7 Follow-up

Si veda capitolo 1.15 e tabella Follow-up paragrafo 10.2.

## 5.8 Bibliografia essenziale

1. Lefebvre JL: Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 2006; 7:747-755,
2. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Lubinski B, Collette L, Traissac L, de Raucourt D, Langendijk JA; for the EORTC Head and Neck Cancer Group. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012; 23 (10): 2708-14
3. Lin DT, Cohen SM, Coppit GL, Burkey BB: Squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38:59-74
4. Kuo P, Chen MM, Decker RH, et al. Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: Temporal trends in the United States. *Laryngoscope*. 2014 Sep;124(9):2064-9
5. Mok G, Gauthier I, Jiang H et al. Outcomes of intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy for hypopharyngeal cancer. *Head Neck*. 2014 Mar 2. doi: 10.1002/hed.23649. [Epub ahead of print]
6. J. Lefebvre, J. Horiot, F. Rolland et al: Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(3): 142-52
7. Urba SG, Moon J, Giri PG, et al: Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:88-95

8. Chen SW, Yang SN, Liang JA, et al: Value of computed tomography-based tumor volume as a predictor of outcomes in hypopharyngeal cancer after treatment with definitive radiotherapy. *Laryngoscope* 2006;116:2012-7
9. Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, et al: Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1045-50
10. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, et al: French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:983-994
11. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Nat Cancer Inst* 2009; 101(7) 498-506

## 6. Carcinomi della laringe

### 6.1 Introduzione

Il carcinoma della laringe costituisce il 4.5% di tutti i tumori maligni ed è il più frequente tumore del tratto aero-digestivo superiore (28%). Ha una incidenza maggiore nei paesi Europei che negli Stati Uniti. In Italia la sua incidenza è stimata in 3 casi/100.000/anno. E' prevalente nel sesso maschile rispetto al femminile in ragione di un rapporto variabile da paese a paese che in Francia arriva anche a 20:1. In Italia, il rapporto M/F è circa di 10:1 e l'età più colpita è collocata fra i 50 - 60 anni.

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

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

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

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

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

I tumori della regione laringo-ipofaringea sono stati oggetto di studi clinici particolarmente importanti negli anni più recenti, nel tentativo di confermare la validità di un approccio terapeutico finalizzato alla conservazione dell'organo e della funzione (vedi paragrafo 6.5.2). Ciò è naturalmente giustificato dal ruolo cruciale che questa regione anatomica svolge nel contesto della fisiologia e delle vita relazionale. Come risultato di questo intenso sforzo di ricerca clinica, l'atteggiamento terapeutico nei confronti dei tumori della laringe e' oggi dominato dalle terapie conservative: negli stadi iniziali la scelta e' fra la radioterapia e la chirurgia conservativa (laser, laringectomie parziali); nelle forme localmente avanzate si è andata

diffondendo la politica di proporre un trattamento chemio-radioterapico, come alternativa alla laringectomia, che diventa la terapia di recupero in caso di mancato controllo locale o recidiva.

I trattamenti di preservazione d'organo non chirurgico (radio-chemioterapia) oppure chirurgico (chirurgia conservativa seguita o meno a seconda dei fattori di rischio patologica da trattamento adiuvante radioterapico e/o chemio radiante). Questi due approcci terapeutici determinano, in linea teorica, risultati oncologici sovrapponibili. Non esistono comunque al momento studi di confronto diretto fra le due modalità; la scelta terapeutica è quindi determinata dall'esperienza e dall'attrezzatura del centro.

## 6.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

La fase diagnostica delle neoplasie laringee deve prevedere una attenta valutazione delle vie aerodigestive superiori e delle stazioni linfonodali del collo. Una laringoscopia indiretta, meglio con fibre ottiche, consente una buona visione del primo tratto. Migliorano l'accuratezza diagnostica: i) endoscopia con NBI (Narrow Band Imaging); ii) la laringostroboscopia, che invece è utile per valutare la mobilità cordale.

La TC del collo consente di valutare l'estensione della lesione nelle porzioni intra e paralingee. Evidenzia inoltre l'eventuale diffusione alle stazioni linfonodali del collo. Le metodiche con apparecchiature multistrato con tempi rapidi di acquisizione consentono di valutare adeguatamente, con opportune manovre e con diversi piani di ricostruzione, lo spazio respiratorio e la motilità cordale. In questa specifica sede, a differenza degli altri distretti cervico-cefalici, sembra che la RM sia inferiore rispetto alla TC nella valutazione della malattia, soprattutto per gli artefatti dovuti ai movimenti respiratori ed ai tempi di acquisizione necessari per un buon esame. La RM rispetto alla TC distingue meglio il segnale del grasso (iperintenso in T1 e T2) rispetto a quello della muscolatura scheletrica. La RM ha una sensibilità superiore alla TC (97% vs 93%) nello studio dello spazio paraglottico; ha un valore predittivo negativo superiore a quello della TC (94% vs 67%) nell'individuare l'infiltrazione della cartilagine e potrebbe essere superiore alla TC per lo studio dei tumori estesi alla commissura anteriore. Nelle lesioni iniziali cordali pure con estensione limitata, l'ispezione con fibroscopia, la biopsia della lesione e la palpazione del collo possono essere considerate sufficienti. Solo nei casi in cui le lesioni cordali interessano la commissura anteriore è utile un'integrazione diagnostica con RMN. Nei casi di dubbio interessamento linfonodale si può procedere a valutazione ecografica del collo.

Le lesioni primitive sincrone alle vie aeree superiori soprattutto polmonari non sono infrequenti. È quindi consigliabile uno studio radiologico del torace. Per altre indagini vedi parte generale.

La classificazione utilizzata per la stadiazione è il TNM (7<sup>a</sup> edizione, vedi Appendice).

## 6.3 Indicazioni terapeutiche generali

Gli stadi iniziali (stadio I e II) possono essere trattati indifferentemente con la chirurgia o con la RT, ottenendo buoni risultati oncologici e conservando la funzione; nelle forme avanzate (stadio III e IV) invece la chirurgia prevede nella maggior parte dei casi una rimozione completa della laringe, e la chemioradioterapia può rappresentare una valida alternativa alla chirurgia demolitiva con analoga sopravvivenza e preservazione dell'organo. Unica eccezione è rappresentata dai casi con infiltrazione massiva della cartilagine tiroidea e l'estensione in base lingua > 1 cm in cui la chirurgia demolitiva rappresenta ancora il trattamento di prima scelta. Frequente è infine l'indicazione alla RT post-operatoria, con o senza chemioterapia, dopo laringectomia in presenza di fattori di rischio (vedi anche il paragrafo 1.7). Attraverso la riabilitazione i pazienti sottoposti a laringectomia totale possono riprendere la funzione fonatoria. Ciò può avvenire con il posizionamento di una protesi tracheo-esofagea; imparando ad utilizzare la cosiddetta voce esofagea, cioè una voce autonoma prodotta in condizioni di apnea; oppure con apparecchi elettronici come il laringofono. Ulteriori dettagli sulle diverse opzioni terapeutiche e sui risultati attesi nelle singole presentazioni cliniche sono riportati nel paragrafo successivo.

**Per i livelli di evidenza SIGN e per il grado di raccomandazione clinica si faccia riferimento al capitolo 1: Aspetti Generali.**

### **6.3.1 Preservazione laringea**

Obiettivo complesso che si è evoluto nel tempo e nel corso degli studi clinici da semplice preservazione dell'organo a preservazione delle sue funzioni, respirazione, fonazione e deglutizione. Prima di proporre un trattamento di preservazione laringeo vanno sempre considerati alcuni fattori come la sottosede, l'estensione della malattia e l'aspettativa di vita del paziente (in relazione ad età, performance status ed eventuali comorbidità). Si dovrebbe considerare di escludere i pazienti con laringe non funzionante prima dell'avvio delle cure dai programmi di preservazione (presenza di tracheotomia; alimentazione attraverso SNG o gastrostomia; episodi ricorrenti di polmoniti nei 12 mesi precedenti). Per il dettaglio dei trattamenti vedi parte generale, paragrafo 1.5.1.2

## **6.4 Note di tecnica radioterapica**

Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo).

## **6.5 Trattamento**

### **6.5.1 Tumori limitati della laringe sovraglottica (stadio I-II)**

I tumori sopraglottici in stadio iniziale possono essere trattati con una sola modalità terapeutica, chirurgia conservativa (con tecnica endoscopica e aperta) o con radioterapia esclusiva. Le casistiche non sono uniformi e i risultati sembrano sovrapponibili con controllo locale variabile dal 90 al 100% per lo stadio T1 e risultati inferiori nei casi T2 (40 – 70%) [1-2-3]. Nei casi di insuccesso del trattamento radiante è possibile un recupero chirurgico, a volte anche conservativo. La scelta chirurgica ha senso quando l'intervento ha ottime probabilità di ottenere un'exeresi radicale della malattia. Qualora dopo chirurgia conservativa si rilevassero fattori di rischio, in particolare margini R1, è preferibile una radicalizzazione chirurgica e in alternativa RT.

Nei margini "close", è invece consigliata la radioterapia post-operatoria anche se potrebbe comportare una riduzione della funzionalità laringea con conseguente rischio di "ab ingestis", edema irreversibile e quindi la necessità di una tracheotomia permanente.

### **6.5.2 Tumori avanzati della laringe sovraglottica (stadio III-IV)**

I tumori avanzati (localmente e/o regionalmente) della laringe sovraglottica possono essere trattati con chirurgia (laringectomia sub-totale nei T3, laringectomia totale nei T4, svuotamento del collo bilaterale precauzionale se cN0 oppure selettivo se N+) e radioterapia o chemioradioterapia post-operatoria; casi selezionati possono essere trattati con chirurgia parziale conservativa.

E' possibile tuttavia ricorrere anche al trattamento chemioradiante e riservare la chirurgia al salvataggio dei fallimenti, in un'ottica di preservazione d'organo.

La chemioradioterapia o la radioterapia restano inoltre l'unica possibilità terapeutica in caso di inoperabilità per patologie associate, di non resecabilità o di rifiuto della laringectomia da parte del paziente [4].

**Per gli studi di preservazione d'organo vedi paragrafo parte generale.**

### **6.5.3 Tumori limitati della laringe glottica (stadio I-II)**

È ormai accettato che la radioterapia esclusiva ottenga gli stessi risultati terapeutici della chirurgia endoscopica, con una qualità di voce equivalente alla radioterapia per i T1. Vengono riferiti in letteratura tassi di controllo locale a 5 anni del 70-95% (escludendo il salvataggio chirurgico, che consente di raggiungere un tasso di controllo locale definitivo del 95-100%). Il rischio che la malattia ricada ai linfonodi o a distanza è <5%.

Oggi la chirurgia endoscopica con laser CO2 (cordectomia endoscopica) è ampiamente impiegata in alternativa alla radioterapia ed ottiene risultati oncologici analoghi alla radioterapia stessa, ed in ospedali con adeguata esperienza di laser chirurgia viene preferita alla RT nei tumori glottici T1 e T2 [9-10]. La radioterapia è preferita quando la neoplasia coinvolge la commissura anteriore e/o la laringe sottoglottica, perchè ha migliori risultati funzionali rispetto alla laser chirurgia. Il margine chirurgico accettato come adeguato nelle lesioni cordali deve essere almeno 1 mm, a differenza delle altre sottosedì dei tumori della testa e collo. In caso di margini positivi (in particolare il margine profondo), è sempre suggerito un ulteriore trattamento che può essere una seconda exeresi endoscopica o una RT.

I tumori glottici T2 comprendono un gruppo eterogeneo di lesioni: alcuni tumori di questa categoria hanno una mobilità cordale ridotta e questi ultimi sono più paragonabili ai T3 corda fissa in termini di controllo locale e sopravvivenza. In questi casi le laringectomie subtotali permettono un controllo loco regionale migliore rispetto alla laserchirurgia [11].

### **6.5.4 Tumori della laringe glottica localmente avanzati (stadio III – IV)**

I tumori avanzati (localmente e/o regionalmente) della laringe glottica possono essere trattati con chirurgia laser (laringectomia sub-totale nei T3, laringectomia totale nei T4 + svuotamento del collo bilaterale precauzionale se cN0 oppure selettivo se N+) e radioterapia o chemioradioterapia post-operatoria. E' possibile tuttavia ricorrere anche al trattamento chemio-radiante e limitare la chirurgia al salvataggio dei fallimenti, in un'ottica di preservazione d'organo [5].

Casi accuratamente selezionati e T3 N0-1 possono essere trattati con chirurgia conservativa per via esterna con buoni risultati oncologici e di preservazione laringea [12].

**Per le strategie di preservazione d'organo valgono le stesse considerazioni fatte per i carcinomi sopraglottici avanzati (vedi paragrafo parte generale)**

### **6.5.5 Tumori della laringe sottoglottica**

I tumori della laringe sottoglottica sono rari; la radioterapia è generalmente indicata negli stadi iniziali (T1-T2) mentre in quelli avanzati è preferibile ricorrere all'associazione chirurgia-radioterapia postoperatoria, ove possibile. Negli stadi intermedi (T3N0) può essere impiegata l'associazione chemioterapia-radioterapia in un'ottica di preservazione d'organo. In caso di inoperabilità medica o di rifiuto della chirurgia da parte del paziente la radioterapia (possibilmente associata alla chemioterapia) è l'unico trattamento potenzialmente curativo anche negli stadi avanzati. La diffusione alle stazioni linfonodali comprende la possibilità di estensione alle stazioni del mediastino superiore, questo condiziona le scelte chirurgiche e radioterapiche. Nelle forme iniziali si può prevedere una probabilità di controllo locale del 60 – 70% con una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 50 e il 60%.

## **6.6 Follow-up**

Si veda capitolo 1.15 e tabella Follow-up paragrafo 10.3.



## 6.7 Bibliografia essenziale

1. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al: Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 1 2004; 100:1786-1792
2. Cellai E, Frata P, Magrini SM, et al: Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1378-1386
3. Frata P, Cellai E, Magrini SM, et al: Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1387-1394
4. Pignon JP on behalf of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC) Collaborative Group. Meta- Analysis of chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17.346 patients. *Radiotherapy and Oncology* 2009, 92: 4-14
5. Forastiere AA, Zang Q, Weber RS et al: Long term results of RTOG 91-11: a comparison of 3 non surgical treatment strategies to preservbe the larynx in patients with locally advanced larynx cancer *J Clin Oncol* 2013; 31 (7): 845-52
6. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Apr 1;101(7):498-506.
7. Bonner JA et al; Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):21-8
8. J. Lefebvre, J. Horiot, F. Rolland et al: Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(3): 142-52
9. Osborn HA, Hu A, Venkatesan V, Nichols A, Franklin JH, Yoo JH, Ceron M, Whelan F, Fung K. Comparison of endoscopic laser resection versus radiation therapy for the treatment of early glottic carcinoma. *J Otolaryngol Head neck Surg* 2011; 40:200-4
10. Feng Y, Wang B, Wen S. Laser surgery versus radiotherapy for T1-T2N0 glottic cancer: a meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011; 73:336-42
11. Peretti G, Piazza C, Mensi MC, et al. Endoscopic treatment of cT2 glottic carcinoma: prognostic impact of different pT subcategories. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005 Aug;114(8):579-586.
12. Mercante G, Grammatica A, Battaglia P, et al. Supracricoid partial laryngectomy in the management of T3 laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Nov;149(5):714-720

## 7 Carcinomi delle cavità nasali e dei seni paranasali

### 7.1 Introduzione

Con la dizione “carcinomi delle cavità nasali e dei seni paranasali” si indicano un gruppo di neoplasie eterogenee per sede anatomica e istologia. Sono compresi infatti tutti i tumori epiteliali a partenza dalle fosse nasali, dal seno mascellare, dal seno etmoidale e dai seni sfenoidale e frontale.

Il seno mascellare è il più colpito, seguito dalla cavità nasale e dal seno etmoidale. I seni frontale e sfenoidale sono raramente sede primitiva.

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

È stata ampiamente dimostrata la correlazione tra la lavorazione del cromo, nichel e acido isopropilico e l'insorgenza di carcinomi naso-paranasali, ma è soprattutto l'adenocarcinoma di tipo intestinale dell'etmoide (ITAC) che ha rivelato un quasi assoluto rapporto con la lavorazione del legno e del cuoio [13]. Per questo tipo di neoplasie di origine “professionale” i maschi sono più frequentemente colpiti delle femmine (2/1) mentre, per le altre neoplasie, il rapporto maschi femmine è 1/1.

Dal punto di vista della classificazione istologica questo gruppo di neoplasie si differenzia dai più comuni tumori del distretto testa-collo (faringe, laringe, cavo orale) per la significativa frequenza di tipi istologici diversi dal carcinoma spinocellulare: ciò è facilmente spiegabile per la non rara origine di queste lesioni dalle ghiandole salivari minori



e da quelle mucipare piuttosto che dall'epitelio squamoso. Secondo la classificazione WHO del 2005 i tumori epiteliali maligni di questo distretto includono: i carcinoma squamocellulari, il carcinoma linfoepiteliale, il carcinoma indifferenziato (SNUC); l'adenocarcinoma (ITAC e non ITAC) i carcinomi di origine salivare (tutti i vari istotipi vedi paragrafo 8.9) e i carcinomi neuroendocrini (SNEC). In ordine decrescente di frequenza, troviamo il carcinoma spinocellulare, l'adenocarcinoma, il carcinoma adenoide-cistico, il carcinoma NAS, lo SNUC e il carcinoma mucoepidermoide. Dal punto di vista terapeutico le neoplasie di origine ghiandolare verranno trattate in accordo agli atteggiamenti di cura suggeriti per i tumori delle ghiandole salivari e, sostanzialmente, con chirurgia seguita da radioterapia in casi selezionati per sede e/o istotipo.

La storia naturale di queste malattie mostra generalmente una crescita locale, con un progressivo coinvolgimento delle strutture anatomiche circostanti (es. orbita, cavo orale, rinofaringe, base cranica), e un interessamento abbastanza raro e tardivo dei linfonodi regionali (sottomandibolari, latero-cervicali). Ancora meno frequente è la metastatizzazione a distanza. Nei tipi istologici meno differenziati (carcinoma scarsamente differenziato, carcinoma indifferenziato) il rischio di estensione regionale ai linfonodi e a distanza è invece più alto.

## **7.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione**

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

Mentre per il seno mascellare la classificazione TNM si è dimostrata valida in quasi tutte le casistiche in cui è stata testata, con un progressivo peggioramento della prognosi dal T1 al T4b, per l'etmoide e la cavità nasale tale essa si è dimostrata inadeguata quando è stata testata sulla più grossa casistica monoistituzionale mondiale. Essa è risultata meno prognostica rispetto alla classificazione italiana INT. Il problema più evidente della classificazione TNM è l'accorpamento in un unico stadio T4b dei tumori con interessamento della sola dura madre, di quelli con invasione encefalica e di quelli con interessamento della fossa cranica media. Tutti i lavori con casistiche consistenti hanno dimostrato che si tratta di tumori con prognosi nettamente differente (vedi Appendice 1).

## **7.3 Indicazioni terapeutiche generali**

Non esistono studi randomizzati che supportino le evidenze in queste neoplasie, peraltro escluse dagli studi del distretto testa-collo proprio per la loro rarità, le raccomandazioni terapeutiche sono spesso mutate dai risultati osservati nei tumori testa e collo più frequenti.

La terapia standard è quella chirurgica [1-2-3]; oggi sempre più frequentemente si può optare per resezioni per via endoscopica [4-5] nei casi in cui con questo accesso si possa ottenere la stessa radicalità. Nei pazienti inoperabili per co-morbidità e nei casi non resecabili la RT è un trattamento valido ed è potenzialmente curativo [2-6-7-8]. Recente è l'introduzione dell'adroterapia (prevalentemente protoni e ioni-carbonio) che potrebbe trovare indicazione in particolare in alcuni istotipi sia per la più vantaggiosa distribuzione di dose rispetto ai trattamenti con fotoni (con maggiore preservazione degli organi critici in particolare delle strutture intracraniche) che per il vantaggio radiobiologico (maggiormente efficace nei tumori radio resistenti quali quelli originati dalle ghiandole salivari) [9]. Da valutare infine, in casi selezionati, il potenziale apporto della chemioterapia, specie se somministrata in concomitanza alla radioterapia.

Per quanto concerne i fattori di rischio per la radioterapia post-operatoria, si applicano gli stessi principi validi anche per le altre sedi del distretto testa-collo: il trattamento adiuvante è quindi indicato in presenza di margini chirurgici positivi o "close" e di tumore localmente avanzato (T3 e T4) [10]. In presenza di

invasione perineurale la RT postoperatoria può essere consigliabile. Nel caso delle neoplasie etmoidali, la radioterapia è sempre indicata dopo la chirurgia in virtù di un rischio di recidiva locale particolarmente alto. Nella stragrande maggioranza la presentazione di questi pazienti è N0; le probabilità, anche nei casi avanzati, di metastatizzazione è bassa, ad eccezione delle istologie più aggressive e delle malattie localmente avanzate (T3-T4) per cui è suggerita la irradiazione dei livelli più alti del collo. Nei casi N1, rari, s'impone il trattamento del collo che può essere chirurgico in corso della fase primaria o radioterapico in fase postoperatoria.

Anche se non vi sono dati certi pubblicati, gli interventi abbastanza semplici necessari per la resezione di tumori piccoli possono essere eseguiti anche su pazienti anziani, purché con discreto PS. Per quanto riguarda gli interventi più complessi, come le resezioni cranio-facciali, necessari per l'asportazione di tumori avanzati, i risultati di uno studio internazionale hanno mostrato che sia la mortalità (9% vs 3%) che la morbidità (42% vs 32%) furono più elevate nei pazienti di età superiore a 70 anni.

### **Ruolo della chemioterapia**

In considerazione della rarità di queste neoplasie le indicazioni alla chemioterapia seguono per lo più le modalità in uso per i tumori spinocellulari del resto del distretto. Vi sarà quindi la necessità di ricorrere al trattamento chemioradioterapico concomitante in presenza di forme avanzate non operate ed in presenza di fattori di rischio determinati sul pezzo operatorio. Principalmente la marginalità dell'intervento, dato che la presenza di linfonodi metastatici al collo è molto meno frequente. Potrebbe avere un ruolo anche la chemioterapia neoadiuvante/di induzione al trattamento locoregionale definitivo (sia chirurgico che chemioradiante concomitante). In assenza di evidenze formali della letteratura è tuttavia difficile prospettare l'entità dei benefici ad essa associati, anche se la risposta patologica consente di rendere l'intervento chirurgico più "fattibile" e in generale la risposta ai trattamenti sistemici rappresenta un fattore prognostico favorevole [14-15].

Per particolari istotipi come i tumori neuroendocrini ad alto grado con presenza di caratteristiche neuroendocrine (SNEC), la chemioterapia neoadiuvante/di induzione dovrebbe comprendere oltre il platino anche farmaci come l'etoposide o l'adriamicina, eventualmente in alternanza [11]. Utile nelle malattie più avanzate con infiltrazione della dura una profilassi antibiotica durante il trattamento chemioterapico.

Per gli adenocarcinomi tipo intestinal type (ITAC) potrebbe essere utile far precedere la chirurgia da una chemioterapia secondo schema PFL solo in assenza di mutazione di TP53 che porti ad una proteina non funzionale. In questo caso infatti la probabilità di ottenere una remissione patologica completa è molto elevata (40%). Tale responsività non si ottiene al contrario nei pazienti con tumore avente una mutazione non funzionale a carico del gene TP53, pertanto, in questi casi, la chemioterapia non può essere suggerita [12-16]

### **7.4 Note di tecnica radioterapica**

Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo).

### **7.5 Risultati attesi**

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

La probabilità di guarigione a 5 anni dei carcinomi etmoidali è stimabile complessivamente intorno al 50% dopo chirurgia e radioterapia post-operatoria, anche se la categoria prognostica più importante oltre allo stadio è la tipologia istologica.

## 7.6 Follow-up

Si veda paragrafo 1.15.

Gli esteseuoneuroblastomi possono recidivare anche dopo i canonici 5 anni di follow up, i controlli in questa patologia dovrebbero essere protratti almeno fino ai 10 anni dal trattamento iniziale.

## 7.7 Bibliografia essenziale

1. Dulguerov P, Allal AS: Nasal and paranasal sinus carcinoma: how can we continue to make progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14:67-72
2. Daly ME, Chen AM, Bucci MK, et al: Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:151-7
3. Cantù G, Solero CL, Miceli R et al. Which classification for ethmoid malignant tumors involving the anterior skull base? *Head Neck* 2005; 27:224-31
4. Nicolai P, Battaglia P, Bignami M et al: Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10 years experience. *Am J Rhinol* 2008; 22 (3): 308-16
5. Su SY, Kupfermann ME, Demonte F et al: Endoscopic resection of sinonasal cancers. *Curr Oncol Rep* 2014; 16 (2): 369
6. Magrini SM, Nicolai P, Somensari A, et al: Which role for radiation therapy in ethmoid cancer? A retrospective analysis of 84 cases from a single institution. *Tumori* 2004; 90:573-8
7. Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al.: Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting-the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:691-702.
8. Mock U, George D, Bogner J, et al: Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:147-154
9. Jereczk-Fossa BA, Krengli M, Orecchia R. Particle beam radiotherapy for head and neck tumors: radiobiological basis and clinical experience. *Head Neck* 2006; 28 (8): 750-60
10. Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, et al: Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: A single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Nov 23
11. Licitra L, Locati LD, Bossi P et al Head and neck tumors other than squamous cell carcinoma *Curr Opin Oncol* 2004; 16:236-241
12. Licitra L, Suardi S, Bossi P. Prediction of TP53 status of primary cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in ethmoid sinus intestinal-type adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:4901-4906
13. Cantu G, Solero CL, Mariani L, et al. Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather workers: a retrospective study of 153 cases. *Head Neck* 2011; 33:535-42.
14. Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Dec;135(12):1219-24.
15. Licitra L, Locati LD, Cavina R et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann Oncol*. 2003 Mar;14(3):367-72.
16. Bossi P, Perrone F, Miceli R et al. Tp53 status as guide for the management of ethmoid sinus intestinal-type adenocarcinoma. *Oral Oncol*. 2013 May;49(5):413-9.

## 7.8 Appendice TNM CAVITA' NASALI E SENI ETMOIDALI 7a Edizione

### Seno mascellare

#### TNM - 2010

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

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

#### Stadiazione

Stadio 0:	Tis, N0, M0
Stadio II:	T1, N0, M0
Stadio II:	T2, N0, M0
Stadio III:	T3, N0, M0, T1-3, N1, M0
Stadio IVA:	T4a, N0-1, M0, T1-4a, N2, M0
Stadio IVB:	T4b, ogni N, ogni T N3, M0
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

### Cavità nasali

Setto, pavimento, parete laterale e vestibolo della cavità nasale; lato destro e sinistro del seno etmoide.

#### TNM - 2010

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

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

#### Stadiazione

Stadio 0:	Tis, N0, M0
Stadio II:	T1, N0, M0
Stadio II:	T2, N0, M0
Stadio III:	T3, N0, M0, T1-3, N1, M0
Stadio IVA:	T4a, N0-1, M0, T1-4a, N2, M0
Stadio IVB:	T4b, ogni N, ogni T N3, M0
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

## 8. Carcinomi delle ghiandole salivari

### 8.1 Introduzione

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

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

I tumori delle ghiandole salivari sono caratterizzati da un'estrema eterogeneità istologica; la classificazione più usata è quella della "World Health Organization" (WHO 2005) che sostituisce quella del 1991, modificando sostanzialmente le modalità di determinazione del grado, che non è più funzione del solo istotipo ma anche di altri parametri morfologici ed architetturali ed anche "Vengono considerati ad alta aggressività i seguenti istotipi: carcinoma adenoide-cistico di alto grado, carcinoma mucoepidermoide di alto grado, carcinoma duttale di alto grado, carcinoma ex adenoma pleomorfo estesamente invasivo (extracapsulare, >5 mm.), carcinoma spinocellulare, adenocarcinoma NAS, carcinoma a piccole cellule, carcinoma linfoepiteliale e sarcomatoide (vedi Appendice 1).

L'istotipo rappresenta un importante elemento di valutazione ai fini delle definizioni prognostica e della programmazione terapeutica. Vengono considerati ad alta aggressività i seguenti istotipi: carcinoma adenoidecistico (ACC), mucoepidermoide ad alto grado, adenocarcinoma, salivare duttale, oncocitico, ex adenoma pleomorfo invasivo, sarcomatoide, spinocellulare, a piccole cellule, a grandi cellule, linfoepiteliale. I fattori prognostici più rilevanti sono: lo stadio, l'istotipo, il grading, la sede di insorgenza e la presenza di paralisi del nervo facciale per le neoplasie parotidiche.

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

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

### 8.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

L'ecografia rappresenta oggi l'esame di scelta per il primo inquadramento diagnostico per le lesioni parotidiche. È un esame non invasivo, di basso costo, che permette una contemporanea valutazione delle stazioni linfonodali del collo e che consente di effettuare un'agobiopsia del nodulo parotideo. Purtroppo è un esame operatore dipendente e non consente di visualizzare le parti profonde della ghiandola parotide. L'esame citologico con ago sottile sotto guida ecografica è solo modestamente attendibile nel rilevare un tumore maligno. TC e RM forniscono importanti informazioni riguardo le dimensioni del nodulo, la presenza

o meno di infiltrazione nei tessuti adiacenti, l'invasione vascolare o perineurale macroscopica e lo status linfonodale. La TC permette di identificare più agevolmente l'infiltrazione dell'osso temporale o della mandibola; la RM consente di visualizzare l'infiltrazione dei tessuti molli del lobo profondo della parotide (non visibile con l'ecografia), e l'estensione perineurale e intracranica.

### 8.3 Indicazioni terapeutiche generali

Data la rarità della malattia non sono disponibili studi randomizzati. Pertanto le raccomandazioni terapeutiche sono basate su serie di casi specialmente per il trattamento chirurgico e quello radiante.

Solo qualche studio di fase II è disponibile per i trattamenti medici riservati alle forme ricorrenti o metastatiche. La chirurgia rappresenta l'opzione terapeutica primaria. Nei tumori in qualunque stadio e a basso grado è indicata una parotidectomia superficiale o totale con preservazione del nervo facciale; nei tumori ad alto grado o profondi è indicata una parotidectomia totale con preservazione del nervo facciale. Il nervo facciale va preservato solo nel caso in cui non è presente infiltrazione macroscopica dello stesso. In caso di infiltrazione ossea può essere necessaria una resezione laterale o subtotale dell'osso temporale o una mandibolectomia parziale.

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

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

- 1) Tumori del lobo profondo della parotide;
- 2) Lesioni avanzate (T3-T4);
- 3) Residuo microscopico (R1) o macroscopico (R2) dopo chirurgia;
- 4) Alto grading (G3-G4) ;
- 5) Infiltrazione ossea o del tessuto connettivo;
- 6) Diffusione perineurale;
- 7) Metastasi linfonodali;
- 8) Rottura capsulare;
- 9) Exeresi di recidiva locale dopo pregressa chirurgia.

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

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

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

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

Note di chirurgia: l'intervento minimo è rappresentato dalla parotidectomia superficiale (comunque la lesione deve essere compresa tra tessuto sano). La resezione viene estesa alle strutture limitrofe di necessità.



## 8.4 Note di tecnica radioterapica

Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo).

### 8.4.1 Radioterapia esclusiva

La RT esclusiva può essere proposta a pazienti giudicati oltre i limiti della chirurgia (con intento anche curativo, anche se la probabilità di controllo locale è relativamente bassa con la sola RT) [1-2-3] o a pazienti con metastasi a distanza dall'esordio (in questi casi l'intento è ovviamente palliativo). Il trattamento viene comunemente eseguito utilizzando fotoni X, ma in passato è stato ampiamente indagato il possibile ruolo dei neutroni in questo gruppo di tumori caratterizzati da una radioresistenza relativamente marcata [4].

Il trattamento con ioni-carbonio sembrerebbe più vantaggioso rispetto ai fotoni e ai neutroni, gravati da serie tossicità soprattutto tardive, per la distribuzione di dose e per il tipo di energia impiegato che troverebbe indicazione proprio nei tumori considerati radio-resistenti, come i tumori delle ghiandole salivari. I Centri dedicati sono tuttavia pochissimi in Europa (CNAO Pavia in Italia) [5].

Il volume bersaglio, rappresentato dalla ghiandola parotide ed eventualmente dall'emicollo omolaterale, dovrebbe essere irradiato. La dose totale può variare da 30 Gy nei trattamenti con intento palliativo a 66-70 Gy nei pazienti che per performance status ed estensione di T meritano un trattamento con dosi di radicalità.

## 8.5 Risultati attesi

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

## 8.6 Malattia recidivata e/o metastatica

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

Per la malattia non suscettibile di trattamento chirurgico o radiante può essere considerata la chemioterapia, tuttavia si suggerisce di iniziare il trattamento in presenza di franca progressione e/o in presenza di sintomi. Gli schemi contenenti cisplatino e adriamicina tipo CAP (cisplatino, adriamicina, ciclofosfamide) o polichemioterapie con taxolo (non efficace nell'ACC) sono gli schemi più utilizzati. Esistono istotipi come il carcinoma salivare duttale e l'adenocarcinoma NAS che possono esprimere recettori per gli androgeni (AR). In questi casi si può ricorrere al trattamento deprimitivo ormonale, simile a quello attuato per la prostata, previa determinazione dello stato recettoriale sul pezzo tumorale [7-8].

In generale, nei pazienti con carcinoma salivare metastatico si dovrebbe favorire la partecipazione a studi clinici mirati [9].

## 8.7 Bibliografia essenziale

1. Garney TA, et al: Adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands treated with surgery and radiation. *Laryngoscope* 2005; 115:1278
2. Terhaard CHJ, et al: Salivary gland carcinoma: independent prognostic factor for locoregional control, distant metastases and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004; 26:681
3. Silverman DA, et al: Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2004;114:1194
4. Laramore GE, et al: Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:235
5. Jereczk-Fossa BA, Krengli M, Orecchia R. Particle beam radiotherapy for head and neck tumors: radiobiological basis and clinical experience. *Head Neck* 2006; 28 (8): 750-60
6. Locati LD, Guzzo M, Bossi P et al: Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol* 2005; 41 (9):890-4
7. Locati L, Bossi P et al.: A complete remission with androgen-deprivation therapy in a recurrent androgen receptor-expressing adenocarcinoma of the parotid gland. *Ann Oncol.* 2003 Aug;14(8):1327-8
8. Jaspers HC, Verbist BM, Schoffelen R et al.: Androgen receptor-positive salivary duct carcinoma: a disease entity with promising new treatment options. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):473-6
9. Carlson J, Licitra L, Locati L et al. Salivary gland cancer: an update on present and emerging therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013: 257-63

## 8.8 Appendice 1 WHO 2005

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

## 8.9 Appendice 2 GHIANDOLE SALIVARI 7a Edizione

**T1:** tumore di dimensione < o uguale a 2 cm senza estensione extraparenchimale\*  
**T2:** tumore di dimensione > di 2 cm ma < o uguale a 4 cm senza estensione extraparenchimale\*  
**T3:** tumore di dimensione > 4 e/o con estensione extraparenchimale\*  
**T4a:** tumore con invasione cutanea, mandibolare, canale auricolare e/o nervo facciale  
**T4b:** tumore che invade la base cranica, pterigoide, avvolge la carotide interna.

\*Estensione extraparenchimale: evidenza clinica o macrosopica di nervi o tessuti molli non elencati in T4a e T4b. La sola invasione microscopica non costituisce estensione extraparenchimale ai fini della sola classificazione.

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

### Stadiazione

**I:** T1, N0, M0  
**II:** T2, N0, M0  
**III:** T3, N0, M0  
       T1-3, N1, M0  
**IVA:** T4a-b, N0-1, M0  
       T1-4a, N2, M0  
**IVB:** T4b, ogni N, M0  
       Ogni T, N3, M0  
**IVC:** Ogni T, ogni N, M1

## 9. Metastasi linfonodali del collo a sede primitiva ignota

### 9.1 Introduzione

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

I fattori prognostici più rilevanti per la sopravvivenza sono lo stadio di N, il numero di linfonodi interessati, il grading istologico, l'estensione extracapsulare, il performance status.

### 9.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

In presenza di adenopatia laterocervicale il primo accertamento diagnostico è la visita ORL di tutti i distretti cervico-cefalici con fibroscopia, l'attento esame della cute e degli annessi cutanei di tutta la regione cervico-cefalica e un'accurata raccolta dell'anamnesi patologica remota con particolare cura per asportazione di lesioni cutanee nel distretto testa-collo. In caso di negatività delle suddette indagini, si deve eseguire una agobiopsia con ago sottile (FNAB), e, in caso di inadeguatezza di questa procedura, si consiglia la ripetizione di un'altra FNAB prima di procedere con manovre più invasive. A questo proposito va precisato che la biopsia linfonodale a cielo aperto è da evitare per le note problematiche relative all'alterazione del drenaggio linfatico cervicale e per le implicazioni terapeutiche e prognostiche conseguenti all'eventuale "inseminamento" di cellule tumorali nel campo operatorio. L'escissione completa dell'adenopatia deve essere effettuata solo dopo aver escluso in modo accurato la primitività cervico-facciale.

In caso di diagnosi di carcinoma spincocellulare, è indispensabile effettuare una PET-TC total body e procedere con biopsia in narcosi sulle aree sospette (cliniche e/o radiologiche) del distretto ORL: rinofaringe, orofaringe (soprattutto tonsilla, comprendente eventuale tonsillectomia, e base lingua) e seno piriforme omolaterale. La PET-TC total body oltre alla possibilità di trovare la lesione primitiva, ha il vantaggio di stadiale la malattia a distanza e di evidenziare anche la presenza di secondi tumori.

La TC cervico-cefalica consente in alcuni casi di scoprire la neoplasia primitiva anche se la RM ha una maggiore accuratezza diagnostica. La determinazione di HPV e di EBV a livello della metastasi linfonodale può orientare verso un'origine più probabile orofaringea o rinofaringea rispettivamente con importanti implicazioni sulla programmazione terapeutica.

### 9.3 Indicazioni terapeutiche generali

Due sono i criteri che debbono guidare le decisioni terapeutiche.

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

Il secondo è l'istologia della metastasi.

Di seguito si è cercato di schematizzare le indicazioni terapeutiche generali sulla base dell'istologia, analizzando quelle più frequenti [1]:

1. **Carcinoma spinocellulare HPV+**: trattasi di un carcinoma a verosimile origine orofaringea per cui si suggerisce trattamento secondo linee guida con chemio-radioterapia concomitante con cisplatino in alternativa alla chirurgia completa sul collo seguita radioterapia. Tuttavia in considerazione della buona prognosi, pur in assenza di studi randomizzati in questo specifico setting, è razionale considerare di evitare la dissezione linfonodale del collo.
2. **Carcinoma spinocellulare HPV-**: dissezione linfonodale del collo (livelli I-V) seguita da radioterapia (prima scelta se  $N < 2$ ) o radioterapia con o senza chemioterapia contenente platino in caso di estensione extracapsulare.
  - 1) **Carcinoma indifferenziato EBV +**: trattasi di carcinoma a verosimile origine rinofaringea, si rimanda al paragrafo dedicato per il trattamento del collo.
  - 2) **Carcinoma indifferenziato EBV -**: dissezione linfonodale del collo seguita da radioterapia, o in alternativa, radio-chemioterapia contenente platino in base alla presenza di fattori di rischio (estensione extracapsulare);
  - 3) **Adenocarcinoma**: dissezione linfonodale del collo; dove è possibile l'identificazione del tumore primitivo si suggerisce completamento dell'intervento chirurgico su T e N seguita da radioterapia sul collo e/o sulla loggia parotidea (se primitivo della parotide).

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

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

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

In presenza di stadio avanzato di N (es.  $pN > 1$  con estensione extracapsulare) la RT dopo chirurgia è obbligatoria e può anche essere presa in considerazione l'associazione con la CT concomitante (vedi punto 1 e 2). L'associazione CT-RT può essere anche considerata come trattamento radicale senza chirurgia per gli istotipi spinocellulare HPV relato e indifferenziato EBV relato.

Nei casi in cui si propenda comunque per un trattamento radiante postoperatorio, il principale nodo decisionale resta l'estensione del volume bersaglio: in pratica la scelta è fra un'irradiazione minimale, con il volume limitato all'emicollo operato, e un'irradiazione estensiva, comprendendo oltre all'emicollo operato anche l'emicollo controlaterale e tutto l'asse faringeo (dal rinofaringe all'ipofaringe). L'indicazione al trattamento radioterapico estensivo discende dalla possibilità di comprendere nel campo d'irradiazione anche la sede occulta della neoplasia primitiva non evidenziata con le consuete indagini di stadiazione, nel tentativo di diminuire il rischio di insorgenza della lesione primaria. Studi controllati con serie consecutive di pazienti danno percentuali di sopravvivenza a 5 anni attorno al 50-60% quando si predilige un trattamento esteso. La tendenza più recente, tuttavia, è quella di cercare di limitare il campo di irradiazione ponendo una maggiore attenzione nei confronti dell'istotipo e delle eventuali correlazioni virali.

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

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

---

## 9.4 Note di tecnica radioterapica

Definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alla linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo).

## 9.5 Risultati attesi

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

## 9.6 Bibliografia essenziale

1. Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA et al. Contemporary management of lymph-node metastasis from an unknown primary to the neck: a review of therapeutic option. *Head Neck* 2013; 35 (2) 286-93



## 10. Figure

### 10.1 - CARCINOMI DEL CAVO ORALE

#### CARCINOMI DEL CAVO ORALE

##### INQUADRAMENTO CLINICO E STADIAZIONE

- Visita Clinica +/- Fibroscopia
- Biopsia
- Valutazione stato generale (cardiovascolare, polmonare, epatico, renale, bilancio nutrizionale, abitudini voluttuarie, altro)
- Dissuasione da abitudini voluttuarie (fumo/alcol)

##### **Stadiazione locale con:**

- RM con mezzo di contrasto (prima scelta) o TC con mezzo di contrasto
- ETG collo
- OPT + bonifica dentaria

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

- PET/TC in casi selezionati (T3-T4 N+) o in alternativa
- TC torace (nei T1-T2 può bastare Rx Torace)

## CARCINOMI DEL CAVO ORALE

### TNM 7° EDIZIONE

**Tis** Carcinoma in situ.

**T1** Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm.

**T2** Tumore la cui dimensione massima è superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm.

**T3** Tumore la cui dimensione massima è superiore a 4 cm.

**T4a** Tumore che si estende oltre l'osso corticale o invade i muscoli estrinseci della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso) o il seno mascellare o la cute della faccia.

**T4b** Tumore che invade lo spazio masticatorio o le lamine pterigoidee o la base cranica o che ingloba l'arteria carotide interna.

**N0** Assenza di metastasi linfonodali regionali.

**N1** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm.

**N2a** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm.

**N2b** Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N2c** Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;

**N3** Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

#### Stadiazione

Stadio I: T1 N0

Stadio II: T2 N0

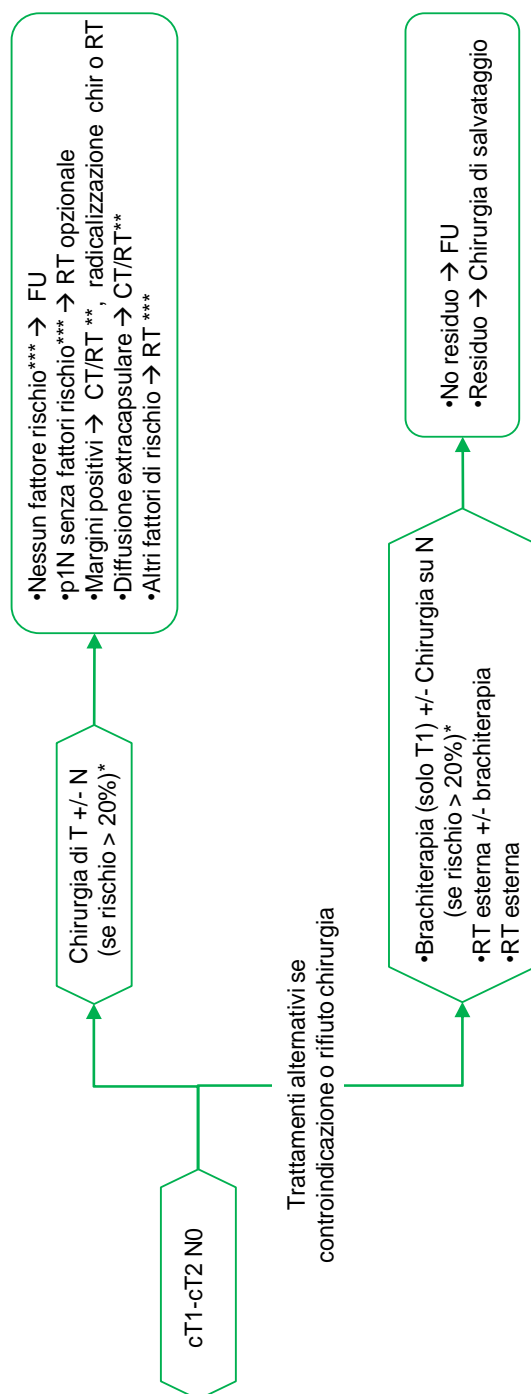
Stadio III: T3 N0, T1-3 N1

Stadio IVA: T4a N0-1, T1-4a N2

Stadio IVB: T4b ogni N, ogni T N3

Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1

## CARCINOMI DEL CAVO ORALE



\* Basato su sottotese e spessore di T  $\geq$  3 mm

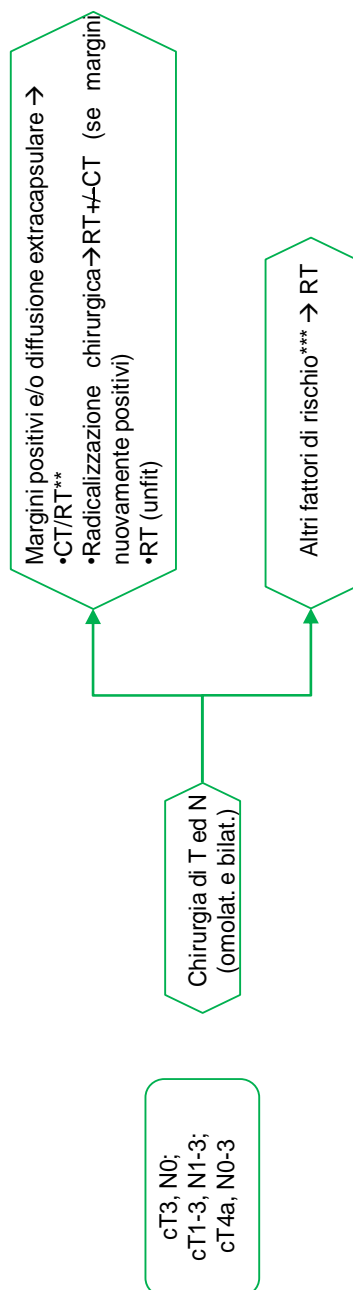
\*\* Prima scelta

\*\*\* Fattori di rischio: G3, invasione perineurale, embolismo endo-vasale

Il trattamento di riferimento per il tumore primitivo e le stadiazioni linfonodali è considerata essere l'asportazione chirurgica per i seguenti motivi:

- Exeresi poco mutilante;
- Il trattamento chirurgico delle stazioni linfonodali consente una adeguata stadiazione di N;
- Evitare il trattamento radioterapico del collo consente di mantenere la possibilità di adottare tale adozione terapeutica in caso di localizzazioni tumorali sincrone o metacrone a carico della VADS.

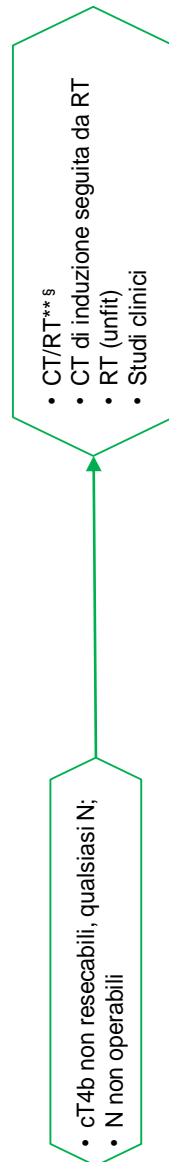
## CARCINOMI DEL CAVO ORALE



\*\* Prima scelta

\*\*\* Fattori di rischio: G3, invasione perineurale, embolismo endovasale. pT3-4, pN 2-3 e interessamento livelli IV e V

## CARCINOMI DEL CAVO ORALE



§ Considerare come alternativa CT/RT alternante

\*\* Prima scelta

## CARCINOMI DEL CAVO ORALE

### FOLLOW-UP

- Controllo clinico ed endoscopico:
  - ogni 2-3 mesi (1° e 2° anno);
  - ogni 4-6 mesi (3° -5° anni);
  - follow up concluso dopo i 5 anni
- Esami radiologici testa-collo (MRI o TC, PET/TC in casi dubbi) in relazione alle necessità cliniche; una volta all'anno Tac torace se forti fumatori, funzionalità tiroidea annuale per pazienti sottoposti a RT



## 10.2 - CARCINOMI DELL'IPOFARINGE

### CARCINOMI DEL'IPOFARINGE

#### INQUADRAMENTO CLINICO E STADIAZIONE

- Visita clinica + Fibroscopia
- Biopsia
- Valutazione stato generale (incluso stato nutrizionale)
- Valutazione della fonazione e della deglutizione (se indicato)
- Dissuasione da abitudini voluttuarie (fumo e alcol)

#### **Stadiazione locale con:**

- TC o RMN + mdc massiccio facciale e collo
- OPT + Visita odontoiatrica ed eventuale bonifica dentaria

#### **Stadiazione a distanza con**

- TC Torace (TC/PET x stadi III-IV)
- EsofagoGastroDuodenoScopia + broncoscopia (se clinicamente indicato)

## CARCINOMI DEL' IPOFARINGE

### TNM 7° EDIZIONE

**T1:** Tumore limitato a una sotto sede dell'ipofaringe e di dimensioni non > 2 cm.

**T2:** Tumore che coinvolge più di una sottosede dell'ipofaringe oppure una sede adiacente, oppur di dimensioni non > 2 cm ma non > 4 cm.

**T3:** Tumore di dimensione non > 4 cm, oppure fissazione dell'emilaringe o con estensione.

**T4a:** Tumore che invade le cartilagini tiroidea o cricoidea, l'osso ioide, la ghiandola tiroide,

l'esofago o i tessuti molli del comparto centrale (muscoli paralaringei e grasso sottocutaneo).

**T4b:** Tumore che invade la fascia paravertebrale, ingloba l'arteria carotide o invade le strutture mediastiniche.

**N0:** Assenza di metastasi linfonodali regionali.

**N1:** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm.

**N2a:** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm.

**N2b:** Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N2c:** Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N3:** Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

#### Stadiazione

Stadio I: T1 N0

Stadio II: T2 N0

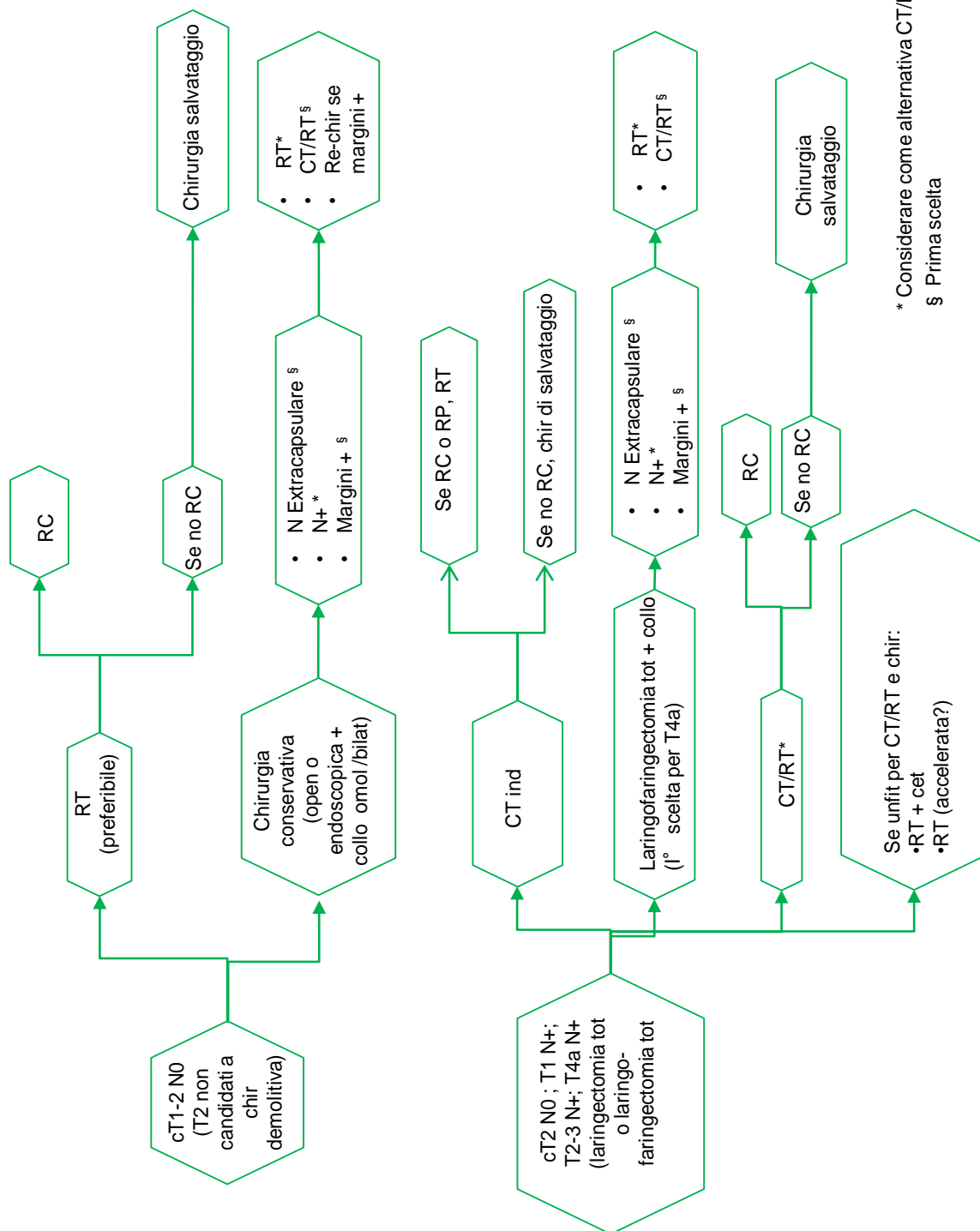
Stadio III: T3 N0, T1-3 N1

Stadio IVA: T4a N0-1, T1-4a N2

Stadio IVB: T4b ogni N, ogni T N3

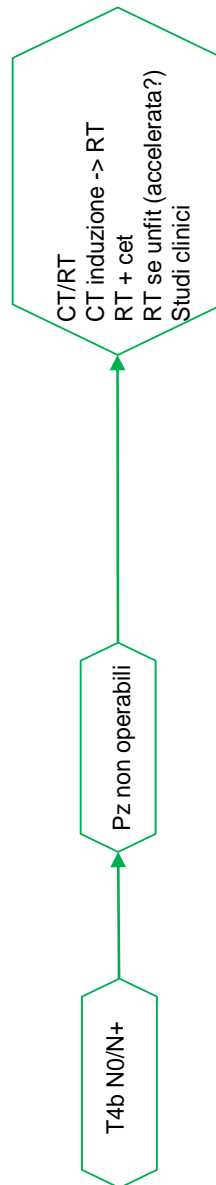
Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1

## CARCINOMI DEL'IPOFARINGE



\* Considerare come alternativa CT/RT alternante  
§ Prima scelta

## CARCINOMI DEL'IPOFARINGE



## CARCINOMI DEL'IPOFARINGE

### FOLLOW-UP

-Controllo clinico ed endoscopico:  
ogni 2-3 mesi (1° e 2° anno);  
ogni 4-6 mesi (3-5 anni);

RM o TC a 3 mesi dalla fine delle cure e poi in relazione alla necessità clinica (PET/TC in casi dubbi)

TC torace ogni anno

Funzionalità tiroidea per pazienti sottoposti a RT una volta all'anno

Dissuasione da abitudini voluttuarie (fumo e alcol)

## 10.3 CARCINOMI DELLA LARINGE

### CARCINOMI DELLA LARINGE

#### INQUADRAMENTO CLINICO E STADIAZIONE

- Visita clinica con fibroscopia/NBI\*/stroboscopia\*
- Biopsia
- Valutazione stato generale (incluso stato nutrizionale)
- Valutazione della fonazione e della deglutizione (se indicato)
- Dissuasione da abitudini voluttuarie (fumo e alcol)

#### Stadiazione locale con:

- TC con mezzo di contrasto (preferita)
- RM con mezzo di contrasto
- ETG collo
- OPT e Valutazione odontoiatrica

#### Stadiazione a distanza con:

- TC torace oppure PET-TC per III-IV stadi
- \*opzionali



## CARCINOMI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA

### TNM 7° EDIZIONE

**Tis:** Carcinoma *in situ*.

**T1:** Tumore limitato ad una sola sottosede delle sovraglottide, con motilità normale delle corde vocali.

**T2:** tumore che invade la mucosa di più di una delle sottosedì adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (ad esempio mucosa della base della lingua, vallecchia, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione alla laringe.

**T3:** Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di una qualsiasi delle seguenti strutture: area post - cricoidea, tessuti pre epiglottici, spazio paraglottico, e/o minima erosione della cartilagine tiroidea.

**T4a:** Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli profondi / estrinseci della lingua [genioglosso, ioglosso, condroglosso e stiloglosso], i muscoli pretiroidei, la tiroide e l'esofago).

**T4b:** Tumore che invade lo spazio vertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche.

**N0** Assenza di metastasi linfonodali regionali.

**N1** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm.

**N2a** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm.

**N2b** Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N2c** Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N3** Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

#### Stadiazione

Stadio 0:

Tis, N0, M0

Stadio II:

T1, N0, M0

Stadio II:

T2, N0

Stadio III:

T3, N0, M0, T1-2, N1, M0

Stadio IVA:

T4a, N0-1, M0, T1-4a, N2, M0

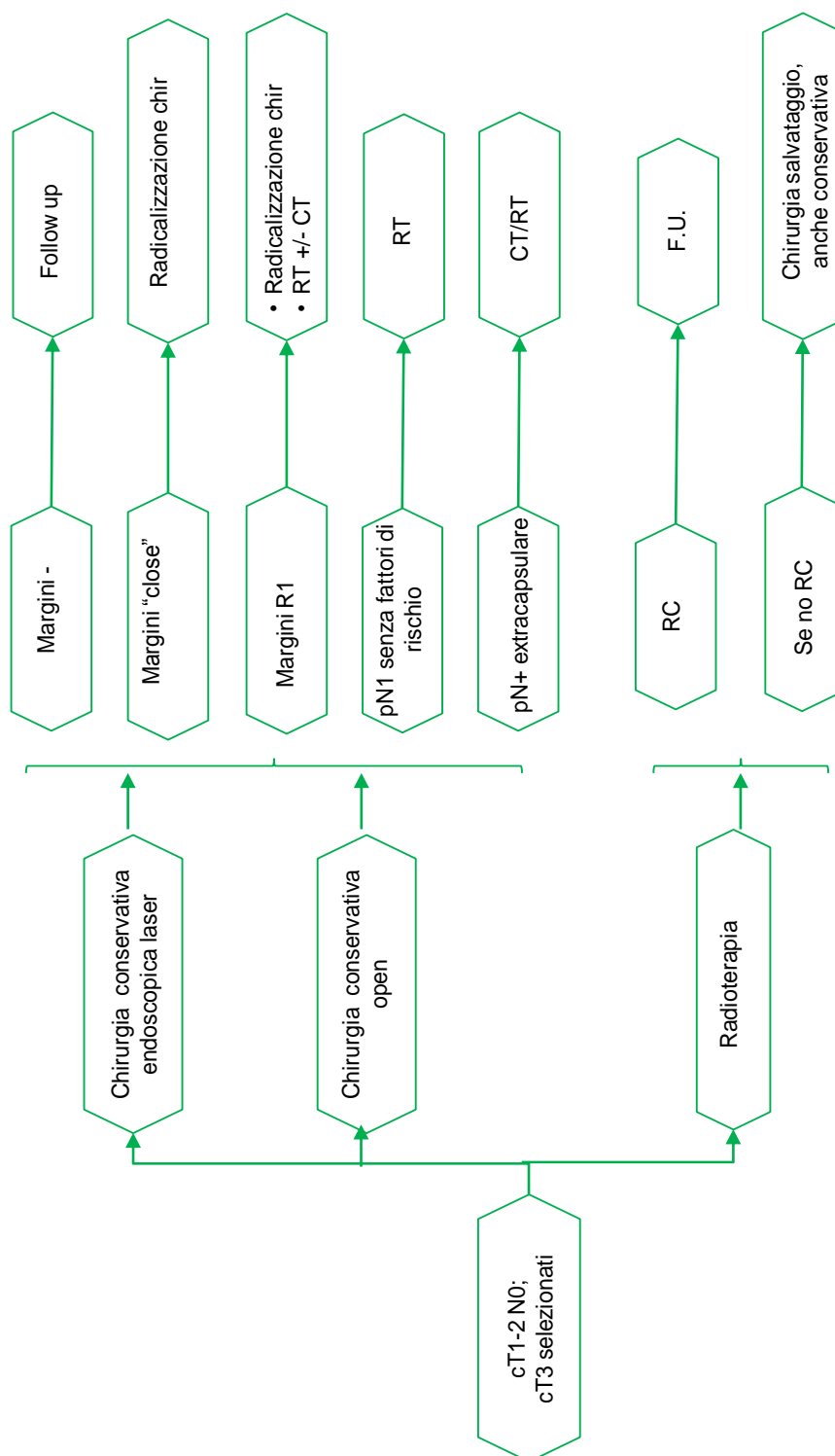
Stadio IVB:

T4b, ogni N, ogni T N3, M0

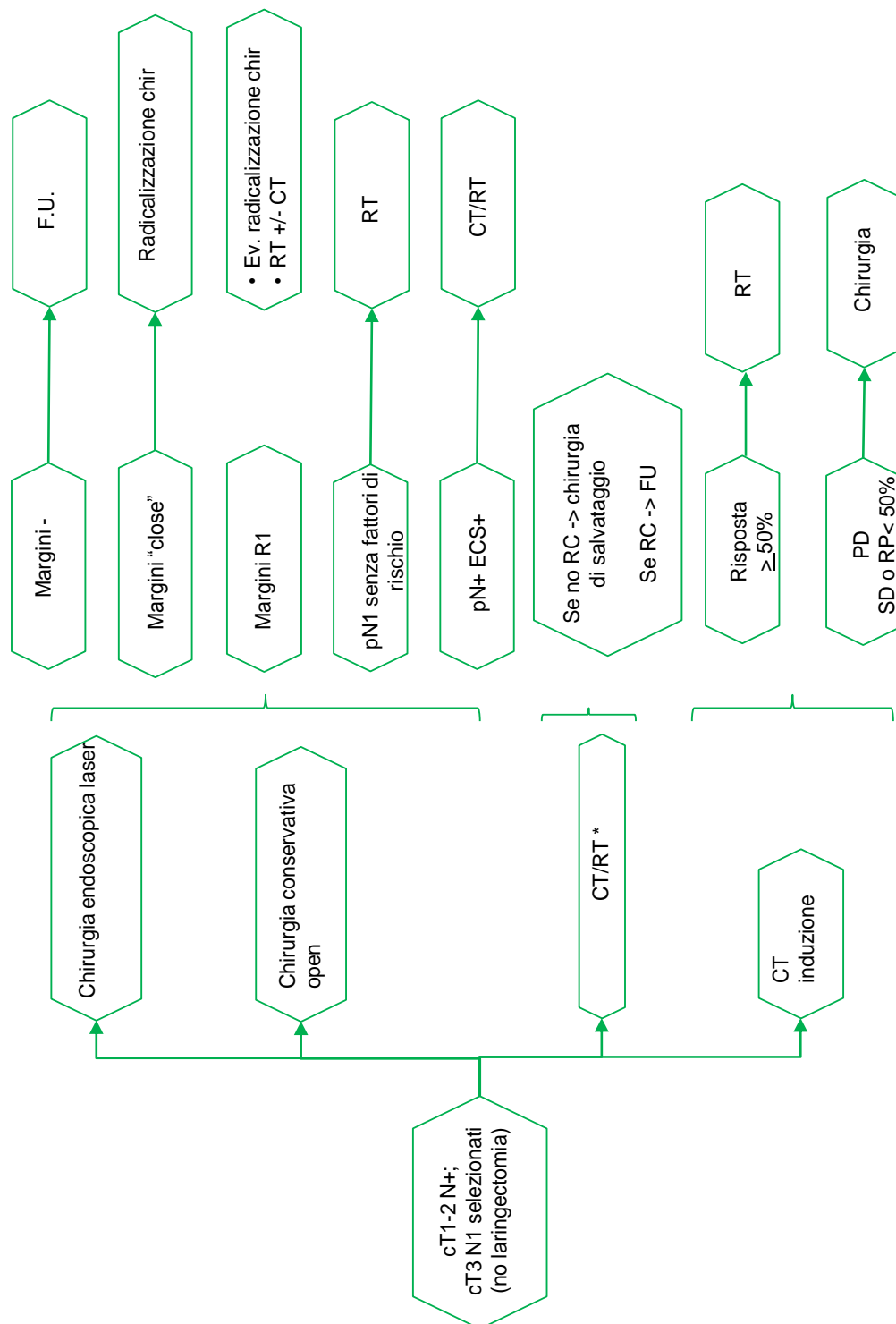
Stadio IVC:

ogni T, ogni N, M1

## CARCINOMI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA

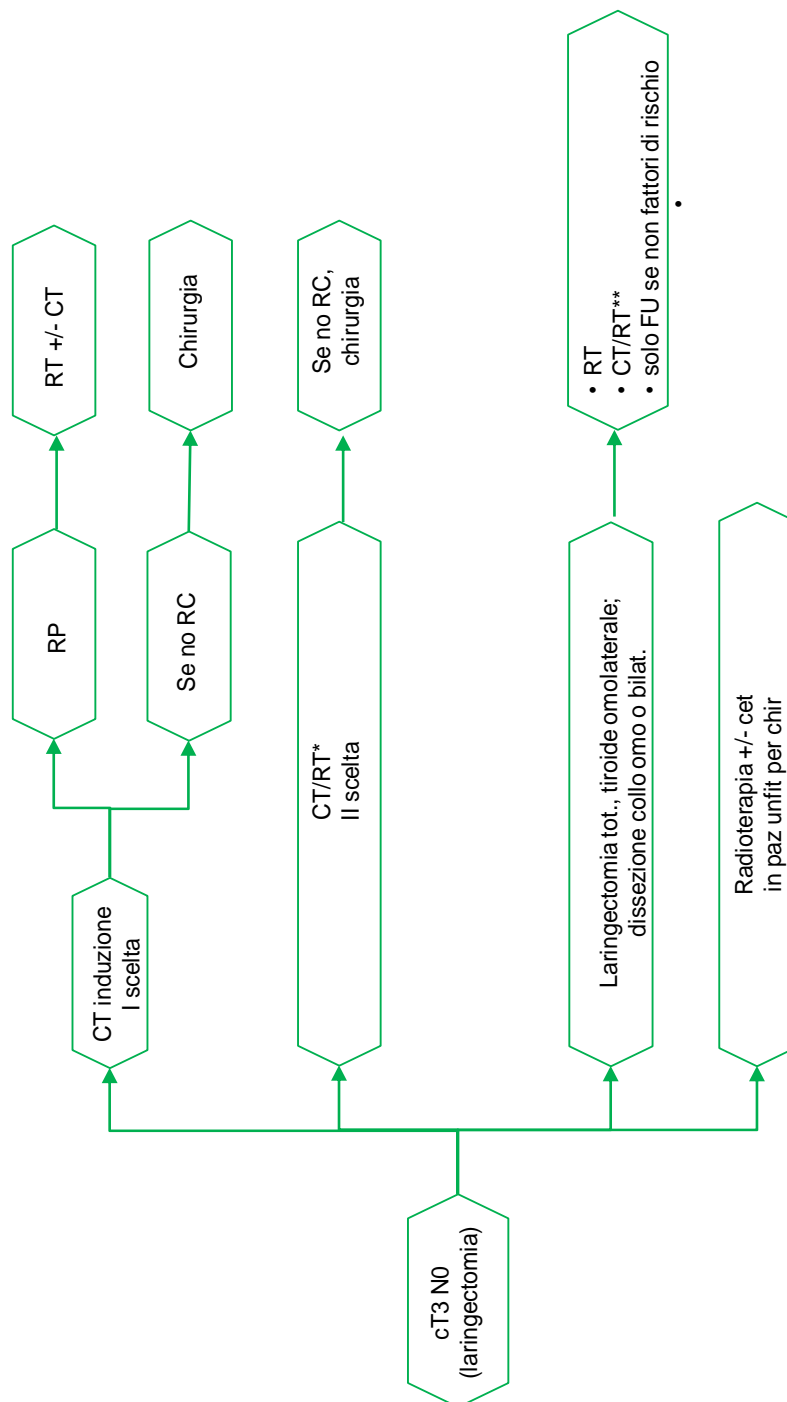


## CARCINOMI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA



\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

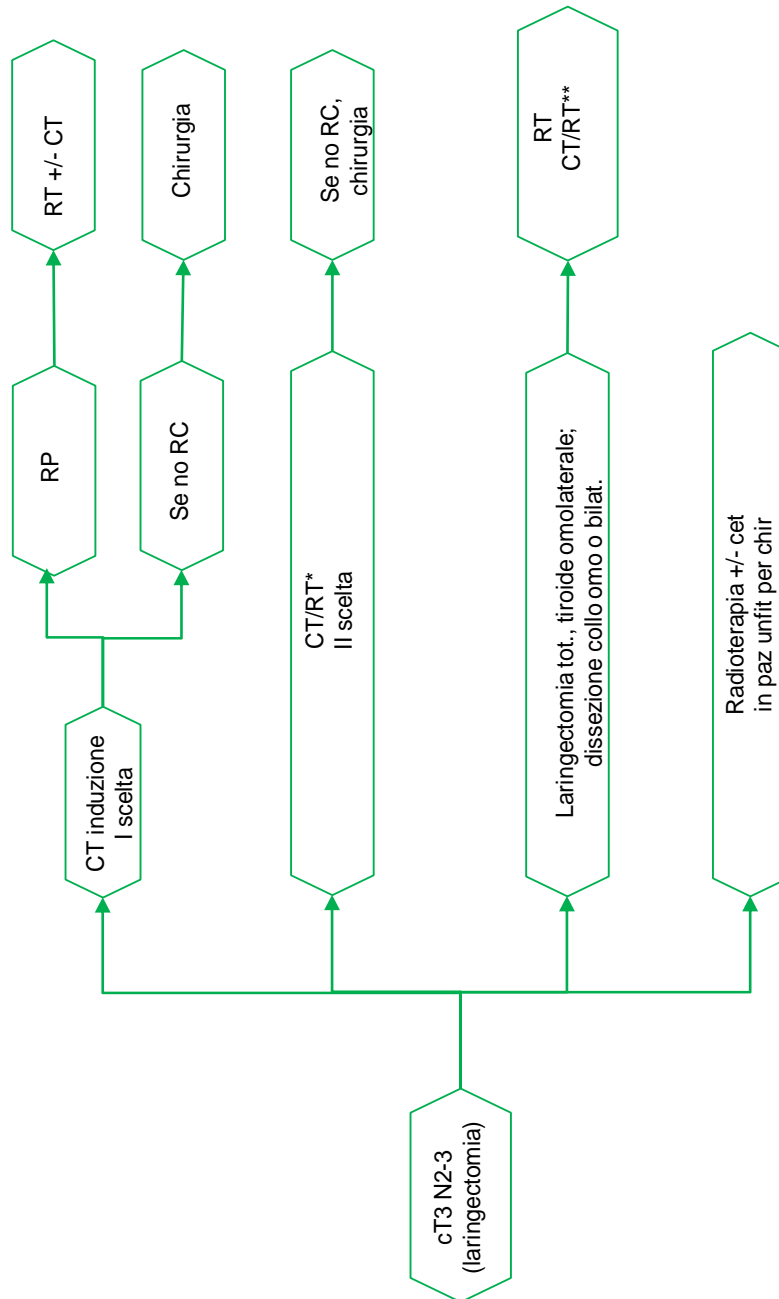
## CARCINOMI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA



\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

\*\* Se fattori di rischio: R1; N+ extracapsulare

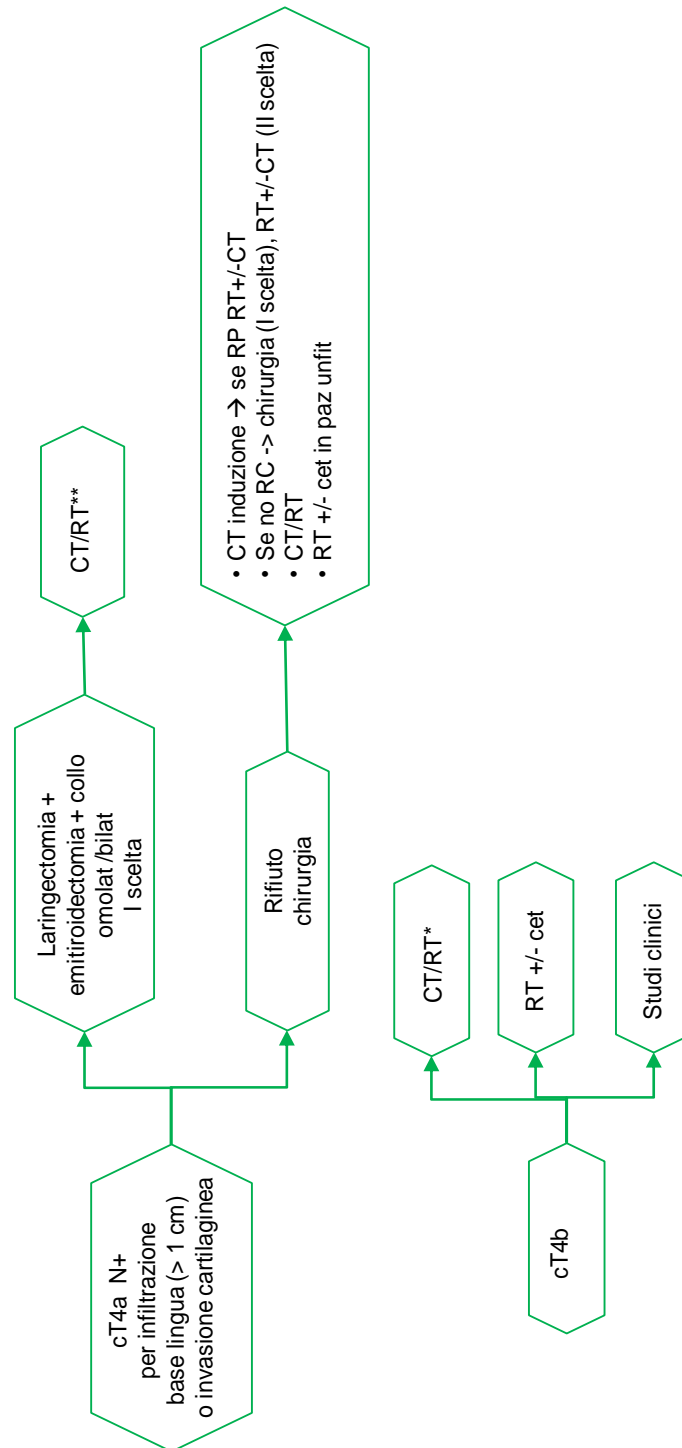
## CARCINOMI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA



\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

\*\* Se fattori di rischio: R1; N+ extracapsulare

## CARCINOMI DELLA LARINGE SOVRAGLOTTICA



\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

\*\* Se fattori di rischio: R1; N+ extracapsulare



## 10.4.CARCINOMI DELLA LARINGE GLOTTICA

## CARCINOMI DELLA LARINGE GLOTTICA

## TNM 7° EDIZIONE

**Tis:** Carcinoma *in situ*.

**T1:** Tumore limitato alla(e) corda(e) vocale(i) (può coinvolgere la commissura anteriore o quella posteriore) con normale motilità.

**T1a:** Lesione di una sola corda vocale.

**T1b:** Lesione di entrambi le corde vocali.

**T2:** Tumore che si estende alla sovraglottide e/o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità delle corde vocali.

**T3:** Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o che invade lo spazio paraglottico e/o che rappresenta minima erosione cartilaginea.

**T4a:** Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli profondi / estrinseci della lingua [genioglossso, ioglossso, palatoglossso e stiloglossso], i muscoli pre-tiroidei, la tiroide o l'esofago).

**T4b:** Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche.

**N0** Assenza di metastasi linfonodali regionali.

**N1** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm.

**N2a** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm.

**N2b** Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N2c** Metastasi in linfonodi bilaterali o contralaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N3** Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

## Stadiazione

Stadio 0:

Tis, N0, M0

Stadio II:

T1, N0, M0

Stadio II:

T2, N0, M0

Stadio III:

T3, N0, M0, T1-2, N1, M0

Stadio IVA:

T4a, N0-1, M0, T1-4a, N2, M0

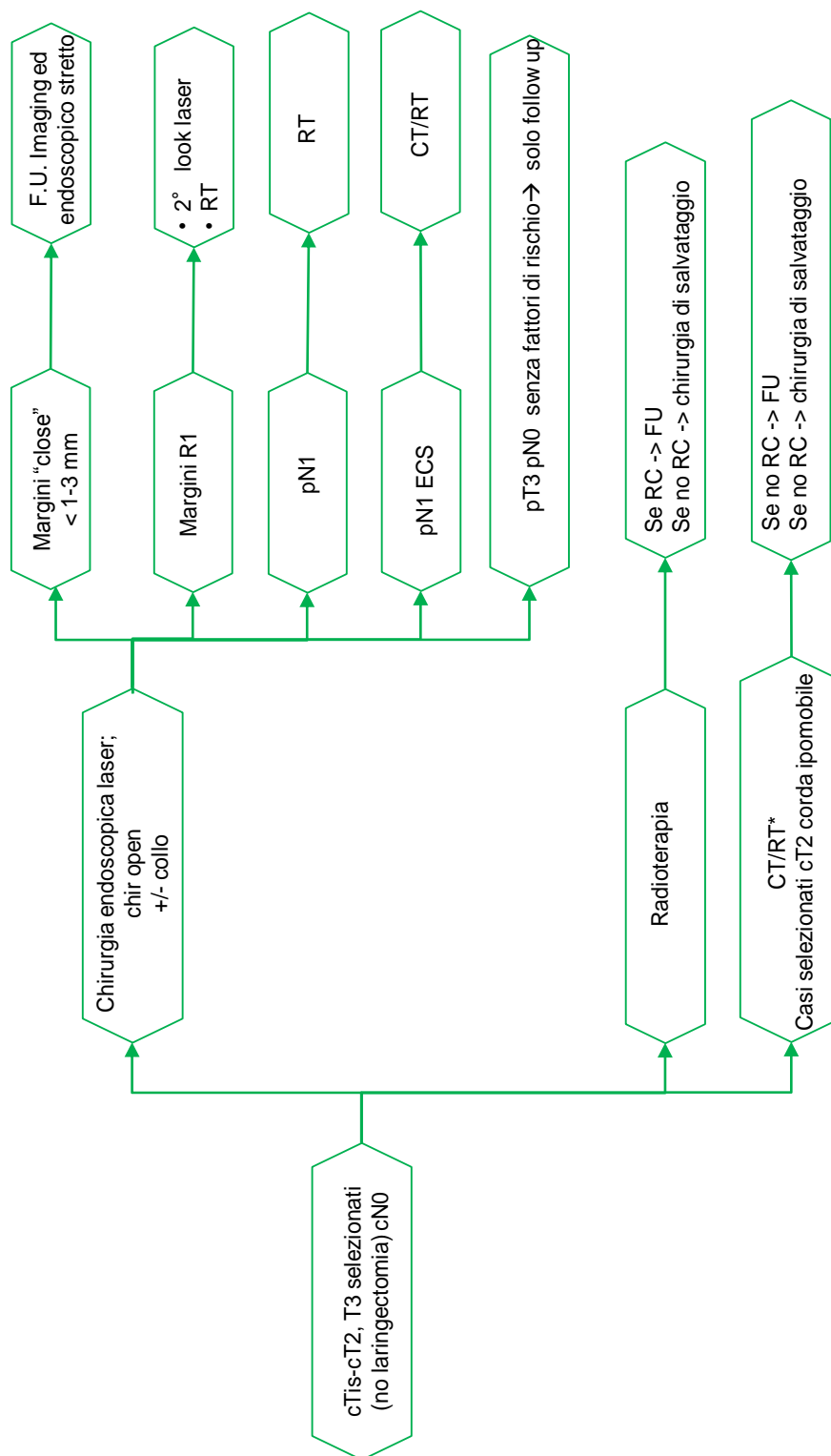
Stadio IVB:

T4b, ogni N, ogni T N3, M0

Stadio IVC:

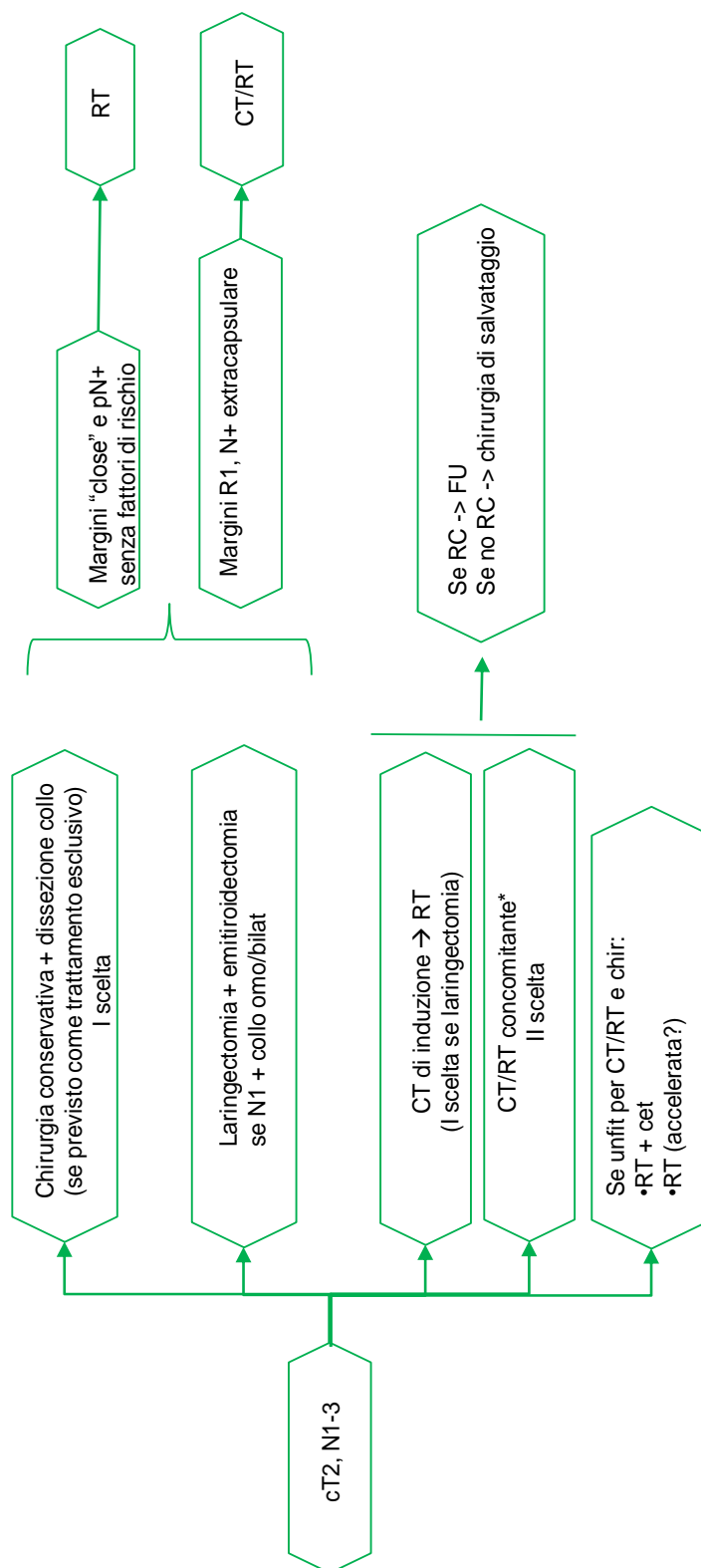
ogni T, ogni N, M1

## CARCINOMI DELLA LARINGE GLOTTICA



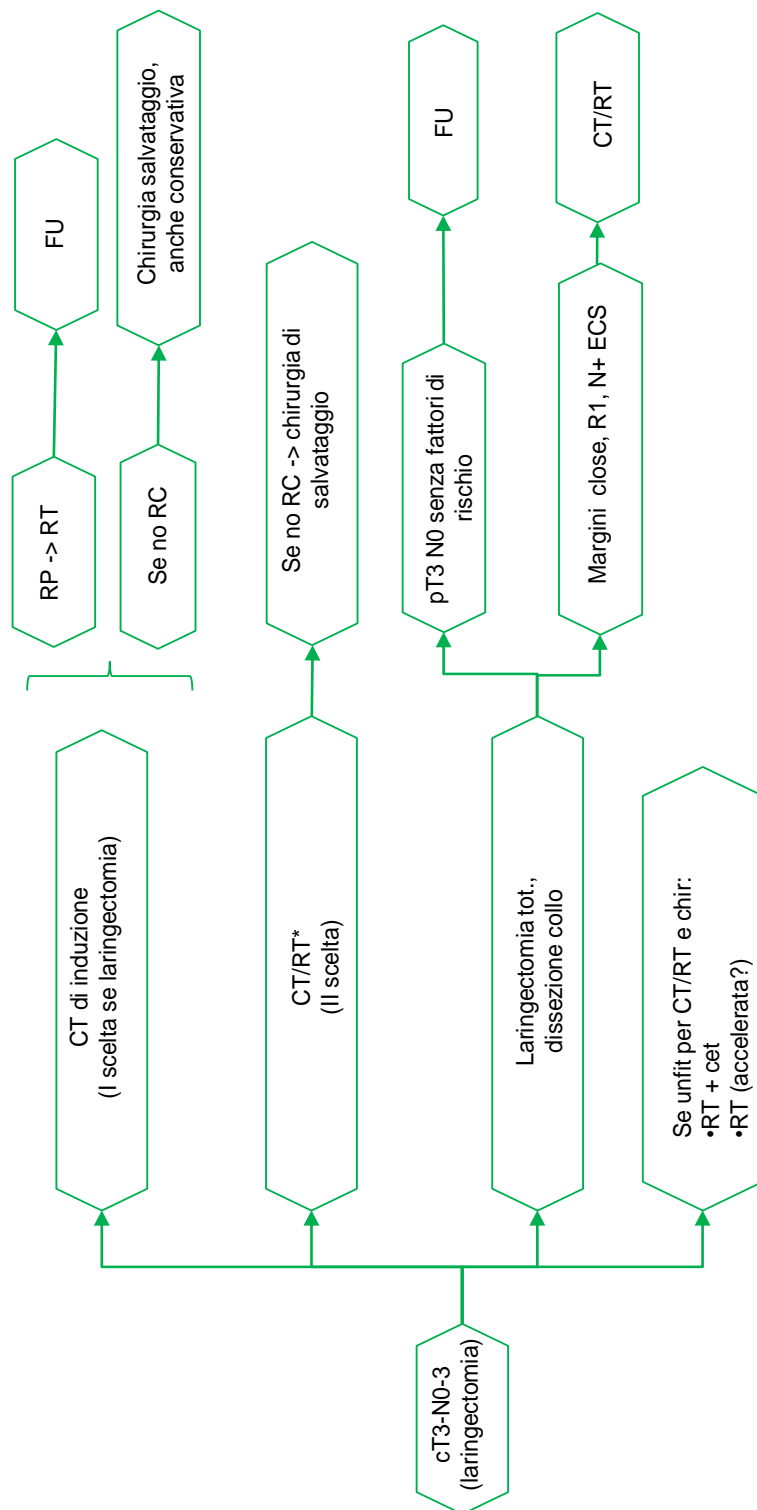
\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

## CARCINOMI DELLA LARINGE GLOTTICA



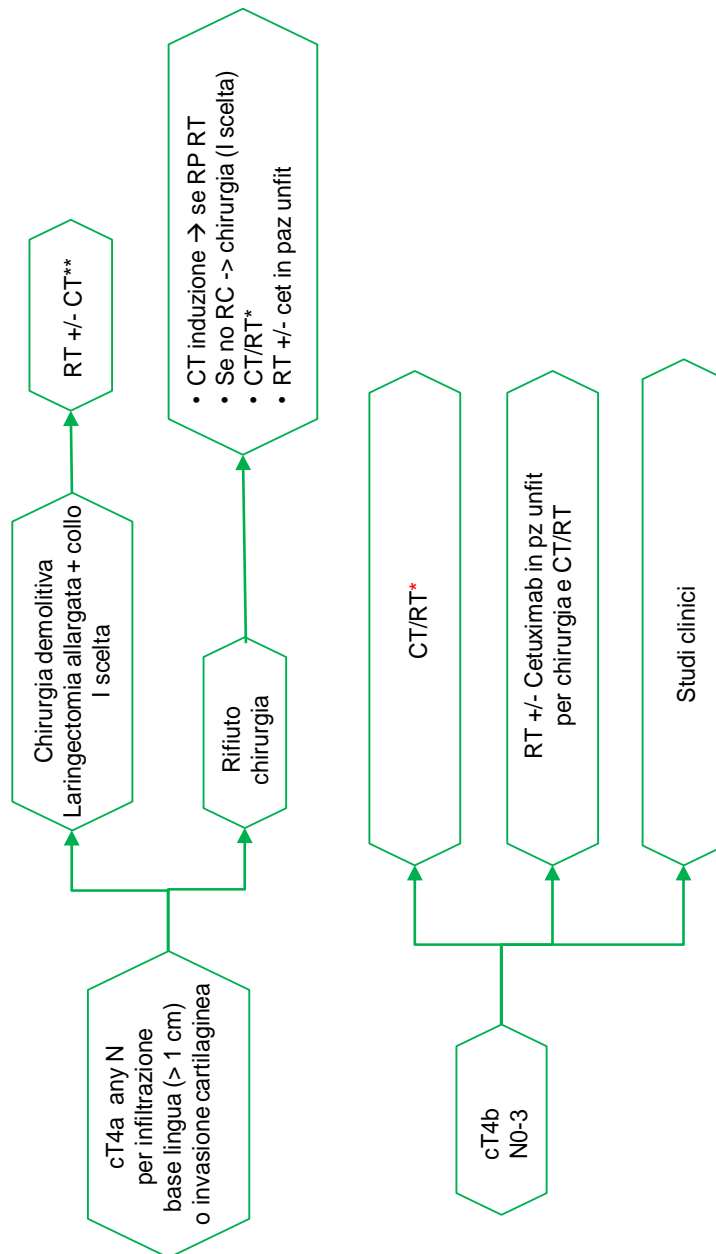
\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

## CARCINOMI DELLA LARINGE GLOTTICA



\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

## CARCINOMI DELLA LARINGE GLOTTICA



\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

\*\* Se fattori di rischio: R1; N+ extracapsulare

## CARCINOMI DELLA LARINGE SOTTOGLOTTICA

### TNM 7° EDIZIONE

**Tis:** Carcinoma *in situ*.

**T1:** Tumore limitato alla sottoglottide.

**T2:** Tumore che si estende a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale e compromessa.

**T3:** Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali.

**T4a:** Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli profondi/ estrinseci della lingua [genioglossso, ioglossso, palatoglossso e stiloglossso], i muscoli pre-tiroidei, la tiroide o l'esofago).

**T4b:** Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche.

**N0** Assenza di metastasi linfonodali regionali.

**N1** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm.

**N2a** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm.

**N2b** Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N2c** Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm.

**N3** Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

#### Stadiazione

Stadio 0: Tis, N0, M0

Stadio II: T1, N0, M0

Stadio II: T2, N0, M0

Stadio III: T3, N0, M0, T1-2, N1, M0

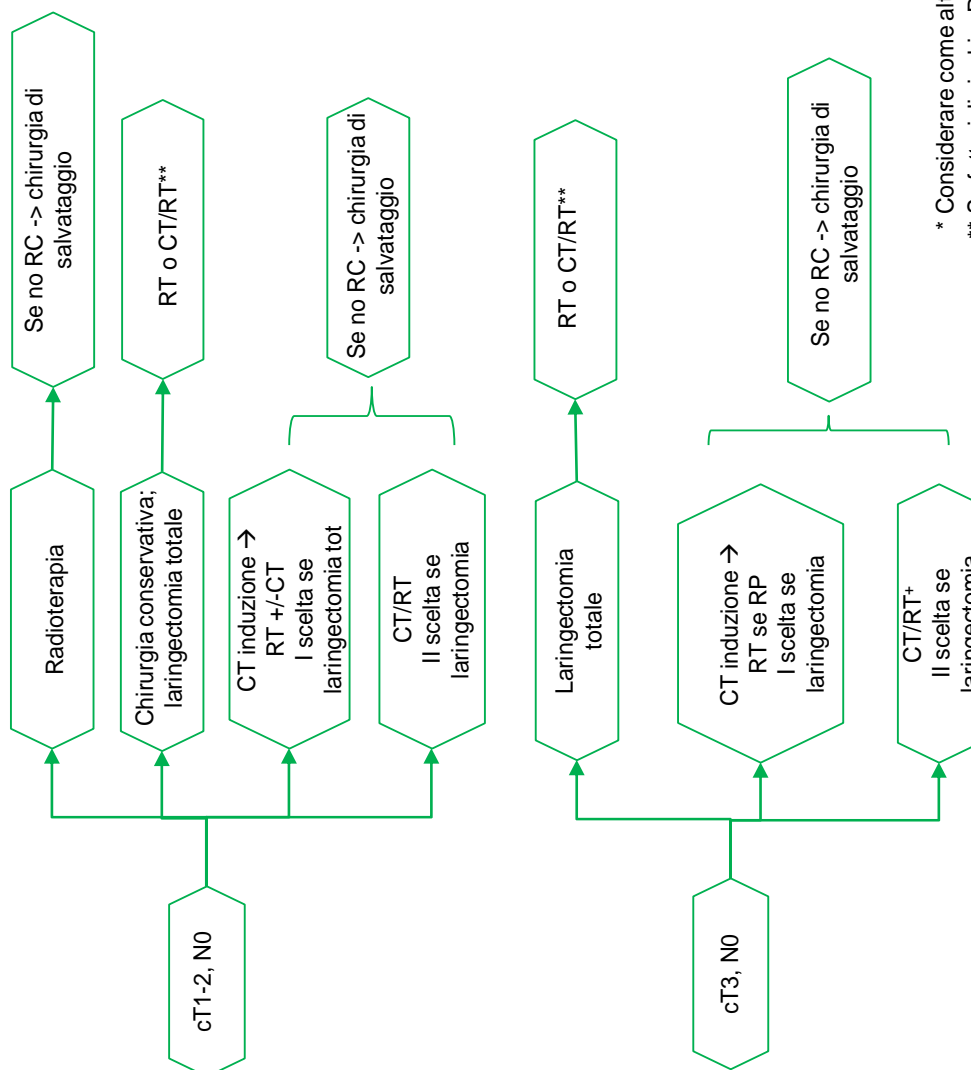
Stadio IVA: T4a, N0-1, M0, T1-4a, N2, M0

Stadio IVB: T4b, ogni N, ogni T N3, M0

Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1



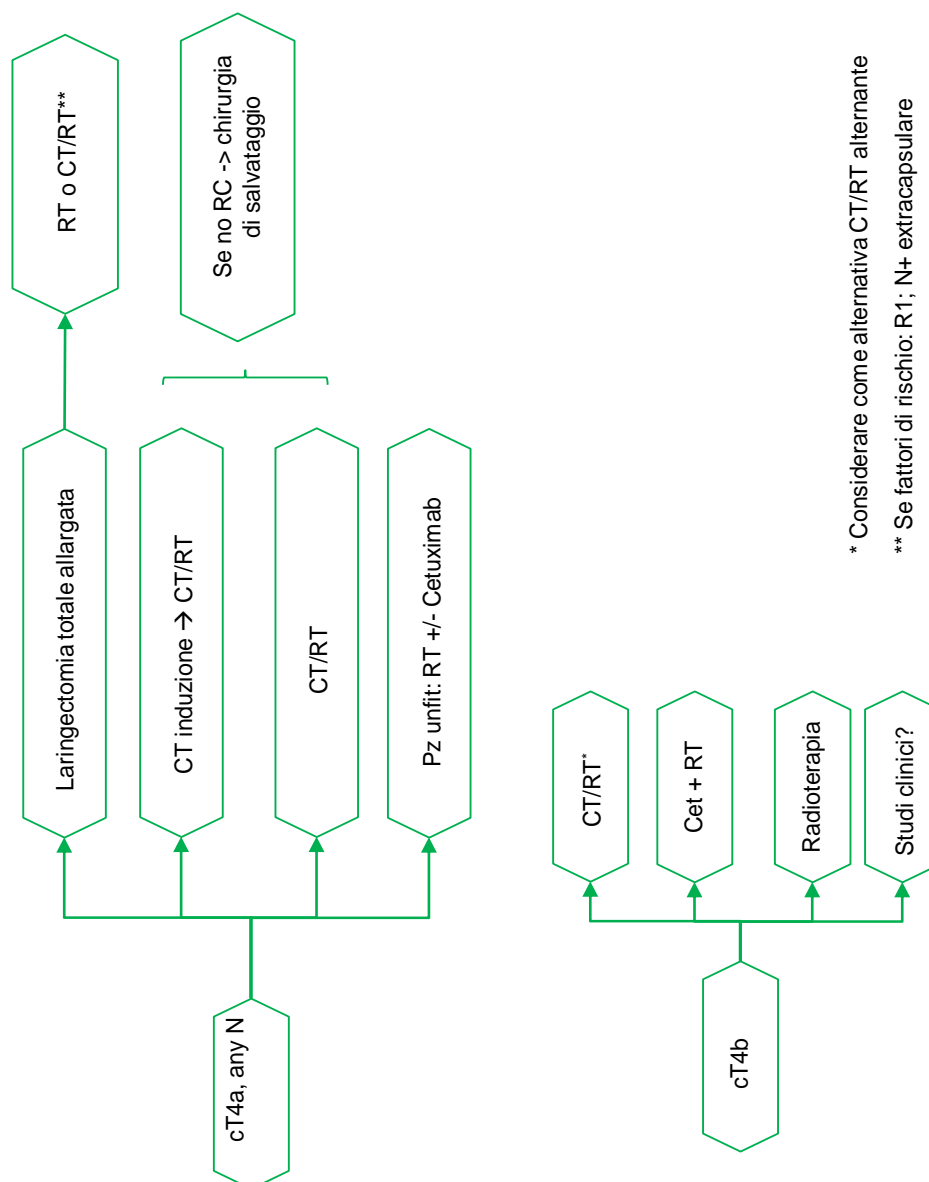
## CARCINOMI DELLA LARINGE SOTTOGLOTTICA



\* Considerare come alternativa CT/RT alternante

\*\* Se fattori di rischio: R1; N+ extracapsulare

## CARCINOMI DELLA LARINGE SOTTOGLOTTICA



## CARCINOMI DELLA LARINGE

### FOLLOW-UP

Visite trimestrali I-II anno, quindi semestrali fino al V° anno

-Visita clinica + Fibroscopia

-RM collo con mdc

Se clinicamente indicato

-TC collo con mdc (II scelta)

-TC/PET per casi dubbi alla RM/TC

-TC Torace annuale

- Funzionalità tiroidea annuale

-- dissuasione da fumo e alcol

## 10.5 CARCINOMI DELL'OROFARINGE

### CARCINOMI DELL'OROFARINGE

#### INQUADRAMENTO CLINICO E STADIAZIONE

- Visita clinica + Fibroscopia
- Biopsia
- Ricerca HPV (Espressione proteina p16 o DNA PCR)
- Dissuasione da abitudini voluttuarie (fumo/alcol)

#### **Stadiazione locale con:**

- RM 1° scelta; TC se RM non fattibile
- OPT + Visita odontoiatrica ed eventuale bonifica dentaria

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

- TC Torace (se stadio III-IV; se T1-2 alto rischio)
- TC/PET se stadi III-IV
- Valutazione stato generale e nutrizionale/ abitudini voluttuarie es fumo e alcol (categorie di rischio)
- esame audiometrico e impedenzometrico

## CARCINOMI DELL'OROFARINGE

### TNM 7° EDIZIONE

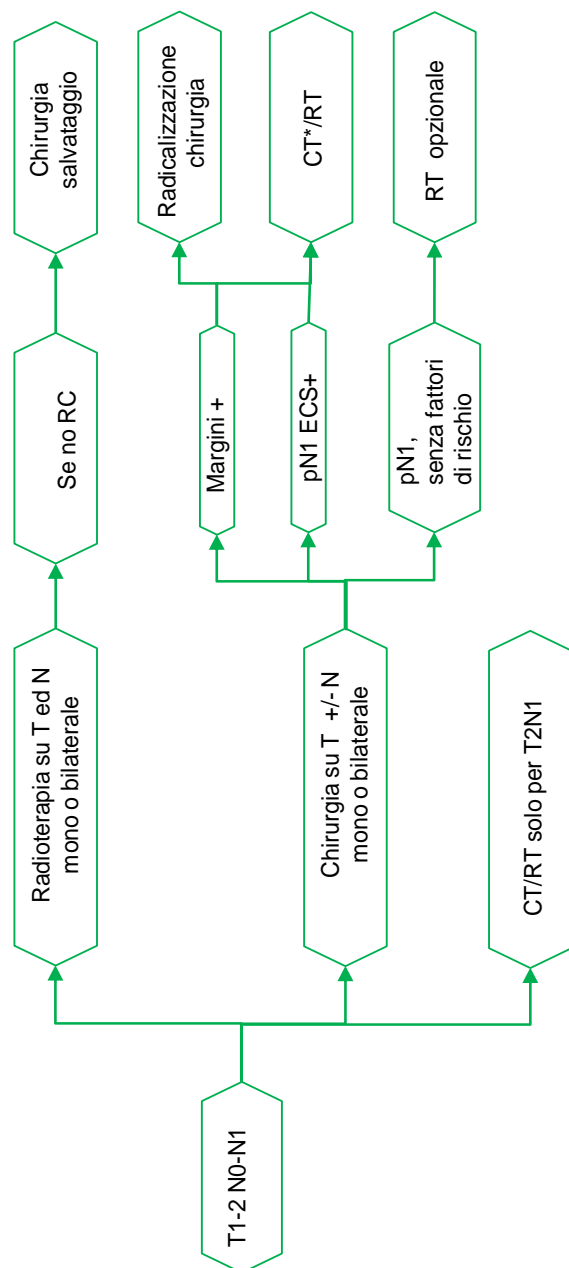
**T1:** Tumore di dimensione massima non superiore a 2 cm.  
**T2:** Tumore di dimensione massima superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm.  
**T3:** Tumore di dimensione massima superiore a 4 cm o con estensione alla faccia linguale dell'epiglottide.  
**T4a:** Tumore che invade la laringe, i muscoli profondi/estrinseci della lingua. (genioglossa, ioglossa, palatoglossa e stiloglossa), il muscolo pterigoide mediale, il palato duro o la mandibola.  
**T4b:** Tumore che invade il muscolo pterigoideo laterale, le lamine pterigoidee, la parete laterale del rinofaringe, la base cranica o che ingloba l'arteria carotide.

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

#### Stadiazione

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

## CARCINOMI DELL'OROFARINGE

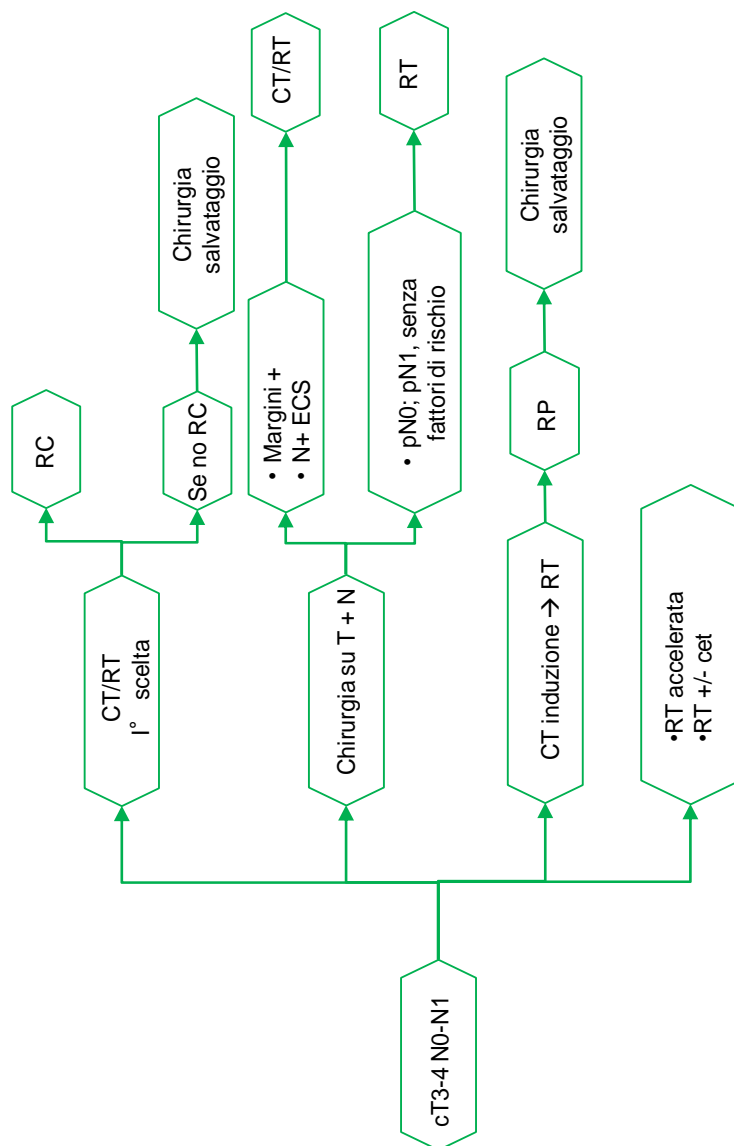


\***CDDP** 100 mg/m<sup>2</sup> g1,22,43 oppure **CDDP** Settimanale anche se non sostenuto da evidenze

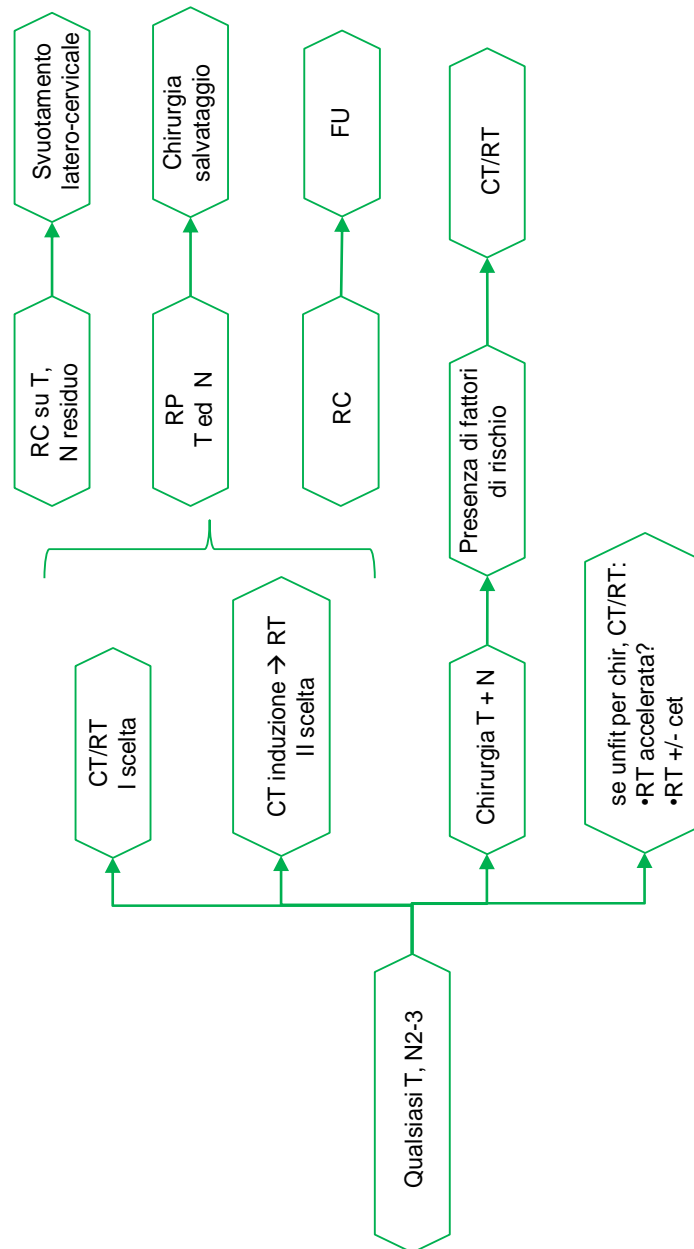
**RT**: si raccomanda l'impiego di Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)



## CARCINOMI DELL'OROFARINGE



## CARCINOMI DELL'OROFARINGE



## CARCINOMI DELL'OROFARINGE

### FOLLOW-UP

- Visite ogni 3-4 mesi il I anno, quindi semestrali fino al V° anno → proposta per controllo annuale prolungato negli HPV pos fino a 10 anni
- Visita clinica + Fibroscopia
- RM Massiccio facciale e collo con mdc (I scelta) a 3-4 mesi dalla fine della CT/RT e poi in relazione al quesito clinico
- TC Massiccio facciale e collo con mdc (II scelta)
- TC/PET per casi dubbi alla RM/TC (follow up radiologico più aggressivo per N2-N3 HPV pos?)
- TC Torace annuale (paz alto rischio)
- Funzionalità tiroidea annuale

## 10.6 CARCINOMI DEL RINOFARINGE

### CARCINOMI DEL RINOFARINGE

#### INQUADRAMENTO CLINICO E STADIAZIONE

- Visita clinica con fibroscopia e biopsia (ricerca di EBER nelle forme indifferenziate e non cheratinizzanti)

#### Stadiazione locale con:

- RM (Prima scelta) +/-TC
- ETG collo

#### Stadiazione a distanza con:

- PET/TC (in alternativa, TC Total Body e Scintigrafia ossea)
- OPT e valutazione odontoiatrica
- EBV-DNA plasmatico
- Esame audiometrico e impedenziometrico basale
- Valutazione stato generale e nutrizionale
- Dissuasione da alcol e fumo

## CARCINOMI DEL RINOFARINGE

### TNM 7° EDIZIONE

**T1:** Tumore limitato al rinofaringe o che si estende all'orofaringe e/o alla cavità nasale .  
**T2:** Tumore con estensione allo spazio parafaringeo\* .  
**T3:** Tumore che interessa strutture ossee della base cranica e/o i seni paranasali .  
**T4:** Tumore con estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, dell'ipofaringe, dell'orbita o della fossa infratemporale/spazio masticatorio.

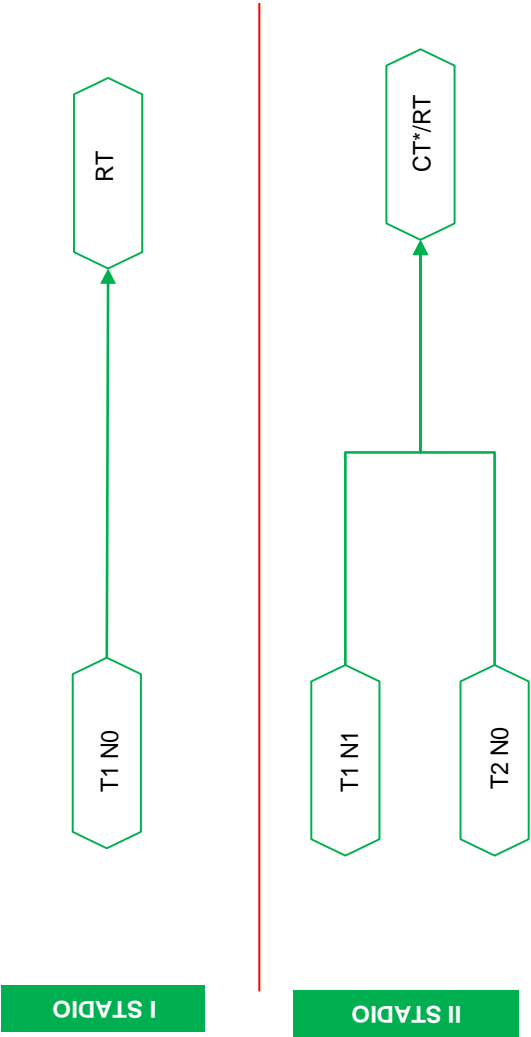
*\*l'estensione parafaringea indica una infiltrazione postero-laterale del tumore.*

**N0:** assenza di metastasi linfonodali  
**N1:** metastasi linfonodali monolaterali, nei linfonodi cervicali, e/o metastasi unilaterali o bilaterali nei linfonodi retrofaringei, di dimensioni non >6 cm e al di sopra delle logge sovraclaveari .  
**N2:** metastasi linfonodali bilaterali nei linfonodi cervicali, di dimensioni non >6 cm e al di sopra delle logge sovraclaveari .  
**N3a:** metastasi linfonodali di dimensioni >6 cm  
**N3b:** metastasi linfonodali estese alle logge sovraclaveari.

#### Stadiazione

Stadio I: T1 N0  
 Stadio II: T1 N1; T2 N0-1  
 Stadio III: T1-3 N2, T3 N0-2  
 Stadio IVA: T4 N0-2  
 Stadio IVB: ogni T, N3  
 Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1

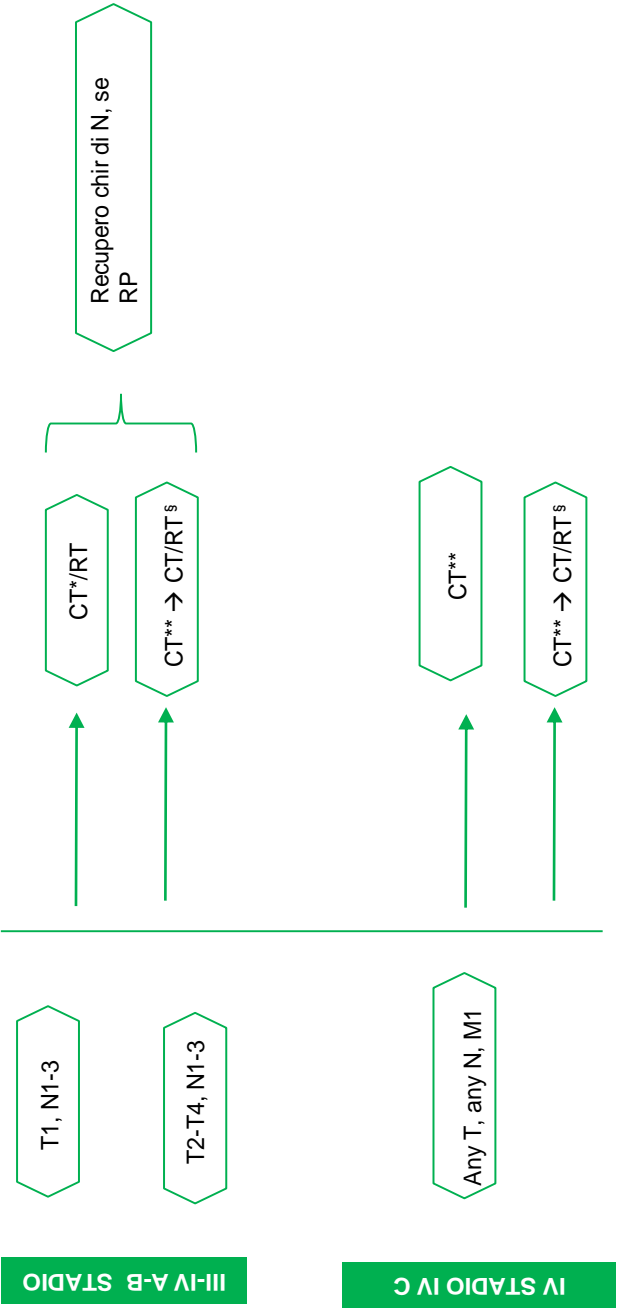
CARCINOMI DEL RINOFARINGE



\***CDDP** 100 mg/m<sup>2</sup> g1,22,43 oppure **CDDP** settimanale anche se non sostenuto da evidenze

RT: si raccomanda l'impiego di Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)

CARCINOMI DEL RINOFARINGE



\***CDDP** 100 mg/m<sup>2</sup> g1,22,43 oppure **CDDP** Settimanale anche se non sostenuto da evidenze  
\*\* platinum-based (TPF può essere un'opzione)  
§ se biopsia linfonodale; se N+ IV e V livello; se EBV DNA plasmatico > 1500 copie



## CARCINOMI DEL RINOFARINGE

### FOLLOW-UP

Ogni 3-4 mesi i primi 2 anni; ogni 6 mesi il 3 e 4 anno e poi annuale fino al 5°

**valutazione risposta al trattamento CT/RT (3° mese):**

- Visita clinica con fibroscopia,
- TC e/o RM (l scelta) a 3 mesi dalla fine del trattamento loco-regionale; da ripetere in relazione alle criticità cliniche
- TC-PET in casi dubbi; se lesioni residue sospette, ETG Collo
- negli stadi III-IV TC/PET al 12-24° mese
- Controllo annuale funzionalità tiroidea
- Determinazione sierica EBV-DNA a 1 settimana dalla fine della CRT e a 6, 12, 24, 36 mesi dal termine del trattamento (dati su popolazione asiatica; opzionale su caucasici)

## 11. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

<b>QUESITO 1:</b> Nei pazienti con tumore della testa e del collo di età superiore o uguale a 70 anni è raccomandabile la chemio-radioterapia concomitante verso la sola radioterapia?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> La chemio-radioterapia concomitante rispetto alla sola radioterapia <b>può essere raccomandata</b> in pazienti di età > a 70 anni con tumore testa-collo.						
<b>Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> Al di sopra di 70 anni vi sono tipologie di pazienti molto eterogenee, prevalentemente in relazione alle comorbidità e al performance status; pertanto la scelta se trattare o meno deve essere individualizzata sul singolo paziente. Inoltre i dati relativi alla qualità della vita e agli effetti dannosi legati ai trattamenti (votati dal panel come outcomes critici per prendere una decisione clinica) non sono stati riportati nella meta-analisi valutata non consentendo un bilancio beneficio/danno definitivo.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
	<b>3</b>				<b>3</b>	
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> sarebbe opportuno effettuare studi dedicati nella popolazione di pazienti con età uguale o superiore a 70 anni						
<b>Qualità delle Evidenze</b> A causa della non trasferibilità dei risultati di alcuni outcomes sulla popolazione di interesse la qualità globale delle evidenze è stata considerata <b>BASSA</b> . Inoltre per alcuni RCTs inclusi nella meta-analisi il braccio di controllo è stato inserito due volte; questo potrebbe portare a stime distorte. I dati relativi all'overall survival si riferiscono al sottogruppo di pazienti di età >70 anni e risultano precisi ma non statisticamente significativi; diversamente, la relapse-free survival mostra un vantaggio ma include anche pazienti di età inferiori ai 70anni (popolazione oggetto del quesito).						
<b>Qualità globale delle evidenze: BASSA</b>						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

**QUESITO 2:** Nei pazienti con tumore della testa e del collo di età superiore o uguale a 70 anni è raccomandabile l'utilizzo di cetuximab combinato alla radioterapia verso la sola radioterapia?

**RACCOMANDAZIONE:**

Nei pazienti con tumore testa e collo di età superiore a 70 anni **può essere raccomandato** l'utilizzo della radioterapia in associazione a cetuximab rispetto alla sola radioterapia.

**Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

L'associazione cetuximab + radioterapia sembra meno tossica rispetto alla chemio-radioterapia concomitante. Non sono emerse differenze apprezzabili per la sopravvivenza globale e sulla qualità della vita. La relapse free survival invece suggerisce un modesto vantaggio dell'intervento sebbene nell'analisi siano stati inclusi pazienti di età inferiore ai 70 anni (Nello studio di Bonner 2006 la metà dei pazienti aveva una età inferiore ai 56 anni).

**Votazione forza raccomandazione**

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
	3		

**Votazione bilancio Beneficio/Danno**

Favorevole	Incerto	Sfavorevole
1	2	

**Implicazioni per le ricerche future:** sarebbe opportuno effettuare studi dedicati nella popolazione di pazienti con età uguale o superiore a 70 anni

**Qualità delle Evidenze**

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: i risultati di overall survival provengono da una analisi per sottogruppi di un unico studio randomizzato di fase III, analisi non pianificata.

Inoltre i risultati della maggior parte degli outcome considerati presentano imprecisione nella stima dell'effetto del trattamento

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.



## **Allegato: Tabelle GRADE evidence profile**



**Author(s):** MC

**Date:** 2012-09-19

**Question:** Should radiotherapy plus concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone be used in 70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma?<sup>1</sup>

**Settings:** hospital

**Bibliography:** Pignon JP, Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4–14

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy plus concomitant chemotherapy	Radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Local recurrence - not reported												
												CRITICAL
Relapse-free survival												
50	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	3447/4824 (71.5%)	3735/4791 (78%)	RR 0.79 (0.76 to 0.83)	16 fewer per 100 (from 13 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival												
50	randomised trials	very serious <sup>2,5</sup>	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	273/356 (76.7%)	260/336 (77.4%)	HR 0.97 (0.81 to 1.16) <sup>6</sup>	1 fewer per 100 (from 7 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Quality of life - not reported												
												CRITICAL
Adverse events - not reported												
												CRITICAL

<sup>1</sup> Radiotherapy refers to loco-regional treatment (LRT)-> standard radiotherapy, Hyperfractionated radiotherapy, surgery + radiotherapy

<sup>2</sup> In this meta-analysis, the control arm of some studies was included twice. This 'double-counts' the participants in the 'shared' intervention group(s), and creates a unit-of-analysis error due to the unaddressed correlation between the estimated intervention effects from multiple comparisons

<sup>3</sup> Several types of chemotherapy and radiotherapy were considered.

<sup>4</sup> Results referred to the whole population and not only to older patients ( $\geq 71$ )

<sup>5</sup> Analysis of a subgroup of patients. It was not possible to understand if this analysis was preplanned. The authors did not report the methods section

<sup>6</sup> Results of patients aged  $\geq 71$

**Author(s):** MC

**Date:** 2012-09-18

**Question:** Should radiotherapy plus cetuximab vs radiotherapy alone be used in 70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma?

**Settings:** hospital

**Bibliography:** Bonner J.A, N Engl J Med 2006;354:567-78 Bonner J.A, Lancet Oncol 2010; 11: 21–28 Curran D, (2007) J Clin Oncol 25:2191-2197

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy plus cetuximab	Radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Local recurrence - not reported												
												CRITICAL
relapse-free survival - Bonner 2006 (follow-up median 24 months; assessed with: duration of locoregional control (time without progression of locoregional disease or death))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	50/211 (23.7%)	41/213 (19.2%)	RR 0.68 (0.52 to 0.89)	6 fewer per 100 (from 2 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Overall survival - Bonner 2010 (follow-up median 60 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	none	35/45 (77.8%)	43/65 (66.2%)	HR 1.22 (0.78 to 1.9) <sup>5</sup>	7 more per 100 (from 9 fewer to 21 more)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Quality of life (best score) - Curran (measured with: EORTC QLQ-C30 (Global heath status - postbaseline scores); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>6</sup>	none	207	212	-	MD 3.6 higher (0.67 lower to 7.87 higher) <sup>7</sup>	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Quality of life (worst score) - Curran (measured with: EORTC QLQ-C30 (Global heath status - postbaseline scores); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>6</sup>	none	207	212	-	MD 2.10 higher (2.25 lower to 6.45 higher) <sup>7</sup>	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Analysis did not refer to older patients exclusively

<sup>2</sup> The subgroup includes patients ≥65 years

<sup>3</sup> The results derived from a subgroup analysis. The trial was not powered for this subgroup analysis and therefore these data should be interpreted with caution

<sup>4</sup> 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID) for harm

<sup>5</sup> Estimated from available information by the Parmar and Torri method

<sup>6</sup> 95% confidence interval is wide and includes no effect

<sup>7</sup> Estimated from available information

