



**ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA**  
*Gruppo di Studio AIRO per i Tumori della Testa e del Collo*

# **LA RADIOTERAPIA DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO**

**Indicazioni e Criteri Guida**

**GIUGNO 2007**

## COORDINATORI:

<i>Paolo Frata</i>	Azienda Spedali Civili - Università degli Studi	Brescia
<i>Pietro Ponticelli</i>	Azienda USL8 - Ospedale "San Donato"	Arezzo
<i>Alberto Buffoli</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Maria Mis."	Udine
<i>Dorian Cosentino</i>	Azienda Ospedaliera "Ospedale S. Anna"	Como
<i>Angelo Di Pilla</i>	ASL Chieti - Ospedale Clinicizzato	Chieti
<i>Brunello Morrica</i>	Ist. Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale"	Napoli
<i>Mauro Palazzi</i>	Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale Tumori	Milano
<i>Carlo Soatti</i>	Azienda Ospedaliera "A. Manzoni"	Lecco

## PARTECIPANTI:

<i>Alterio Daniela</i>	Istituto Europeo di Oncologia	Milano
<i>Arcangeli Giancarlo</i>	Azienda Ospedaliera S. Maria Goretti	Latina
<i>Bacigalupo Almalina</i>	Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	Genova
<i>Barca Raffaella</i>	Azienda Ospedaliera - Universitaria di Careggi	Firenze
<i>Bardella Daniele</i>	Ospedale S. Maria delle Croci	Ravenna
<i>Bertoni Filippo</i>	Azienda Ospedaliera - Policlinico	Modena
<i>Bianchi Ernestina</i>	Azienda Ospedaliera - S. Anna	Como
<i>Bonetti Bartolomea</i>	Azienda Ospedaliera Spedali Civili	Brescia
<i>Bosio Manrico</i>	Ospedali Riuniti	Livorno
<i>Bunkheila Feisa</i>	Policlinico Malpighi - S. Orsola	Bologna
<i>Cagna Emanuela</i>	Azienda Ospedaliera S. Anna	Como
<i>Campostrini Franco</i>	Azienda ULSS 21 - Ospedale "Mater Salutis"	Legnago
<i>Cante Domenico</i>	Ospedale Civile ASL 9	Ivrea
<i>Cellai Enrico</i>	Azienda Ospedaliera - Universitaria di Careggi	Firenze
<i>Chiara Anna</i>	Ospedale S. Raffaele	Milano
<i>Colombo Sara</i>	IRCCS Policlinico S. Matteo	Pavia
<i>Colosimo Silvano</i>	Azienda Ospedaliera - Presidio S. Chiara	Pisa
<i>Corbella Franco</i>	Policlinico S. Matteo	Pavia
<i>Dell'Oca Italo</i>	Ospedale S. Raffaele	Milano
<i>De Majo Roberta</i>	Ospedale S. Donato USL 8	Arezzo
<i>Donato Vittorio</i>	Azienda Ospedaliera S. Camillo - Forlanini	Roma
<i>Fatigante Lucia</i>	Azienda Ospedaliera - Presidio S. Chiara	Pisa
<i>Favretto Maria Silvia</i>	Ospedale S. Bortolo USSL 6	Vicenza
<i>Feltre Lucia</i>	Ospedali Riuniti	Bergamo
<i>Fumagalli Marco</i>	Azienda Ospedaliera	Parma
<i>Gambaro Giuseppina</i>	Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità	Novara
<i>Gava Alessandro</i>	Ospedale Cà Foncella	Treviso
<i>Guazzetti Renata</i>	Ospedali Riuniti	Bergamo

<i>Iotti Cinzia</i>	Azienda Ospedaliera Arcispedale di S.M. Nuova	R. Emilia
<i>Jereczek Fossa Barbara</i>	Istituto Oncologico Europeo	Milano
<i>Lastrucci Luciana</i>	Ospedale S. Donato USL 8	Arezzo
<i>Loreggian Lucio</i>	IRCCS - Istituto Oncologico Veneto	Padova
<i>Magri Elena</i>	Ospedale S. Chiara	Trento
<i>Manzo Roberto</i>	Azienda Ospedaliera ASL Napoli 1	Napoli
<i>Marcenaro Michela</i>	Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	Genova
<i>Moroni Gianni</i>	Azienda Ospedaliera "Ospedale S. Salvatore"	Pesaro
<i>Munoz Fernando</i>	Ospedale S. Giovanni Battista	Torino
<i>Paiar Fabiola</i>	Azienda Ospedaliera - Universitaria di Careggi	Firenze
<i>Parmiggiani Manuela</i>	Azienda Ospedaliera - Policlinico	Modena
<i>Pavanato Giovanni</i>	Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia	Rovigo
<i>Podhradská Andrea</i>	Azienda Ospedaliera S. Gerardo	Monza
<i>Somensari Andrea</i>	Istituti Ospitalieri di Cremona	Cremona
<i>Tonoli Sandro</i>	Azienda Ospedaliera Spedali Civili	Brescia
<i>Ursino Stefano</i>	Azienda Ospedaliera S. Anna	Ferrara
<i>Vagge Stefano</i>	Azienda Ospedaliera S. Martino	Genova
<i>Vanoni Valentina</i>	Ospedale S. Chiara	Trento
<i>Vanzo Carlo</i>	Ospedale Civile	Piacenza
<i>Vigna Taglianti Riccardo</i>	Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle	Cuneo

#### COMITATO DI REVISIONE E CONSENSO:

Renzo Corvò	Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	Genova
Pierluigi Zorat	Ospedale Cà Foncella	Treviso

## INDICE

**1. ASPETTI GENERALI**

1.1. Introduzione	Pag. 7
1.2. Modalità di interessamento linfonodale	" 8
1.3. Stadiazione	" 8
1.4. Diagnostica per immagini e strumentale	" 9
1.4.1. TC	" 9
1.4.2. RM	" 9
1.4.3. PET	" 9
1.4.4. Ecografia	" 10
1.4.5. Altri esami	" 10
1.5. Indicazioni generali alla radioterapia esclusiva radicale	" 10
1.6. Indicazioni generali alle associazioni di radioterapia con terapia farmacologia	" 11
1.6.1. Carcinomi squamosi cervico-cefalici	" 11
1.6.2. Carcinomi del rinofaringe	" 12
1.7. Indicazioni generali alla radioterapia postoperatoria	" 12
1.8. Indicazioni generali alla radioterapia palliativa	" 13
1.9. Indicazioni generali ai ritrattamenti con radioterapia	" 13
1.10. Frazionamento della dose	" 14
1.10.1. Iperfrazionamento	" 14
1.10.2. Frazionamento accelerato	" 14
1.10.3. Frazionamenti ibridi	" 15
1.10.4. Ipofrazionamento	" 15
1.11. Criteri generali di tecnica radioterapica	" 15
1.11.1. Definizioni e glossario	" 15
1.11.2. Posizionamento del paziente	" 16
1.11.3. Simulazione tradizionale	" 17
1.11.4. TC di simulazione	" 17
1.11.5. Contornamento dei volumi di interesse	" 17
1.11.6. Elaborazione del Piano di trattamento, esecuzione e report del trattamento	" 18
1.11.7. Tecniche di trattamento più comuni	" 19
1.11.7.1. Tecniche con pianificazione 2D	" 19
1.11.7.2. Tecniche conformazionali 3D	" 19
1.11.7.3. Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)	" 20
1.12. Valutazione della tossicità	" 20
1.12.1. Tossicità acuta	" 21
1.12.2. Tossicità tardiva	" 21
Bibliografia essenziale	" 23
Appendice 1 Tabella dosi di tolleranza minima (TD 5/5)	" 26

**2. CARCINOMI DEL CAVO ORALE**

2.1. Introduzione	" 27
2.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione	" 28
2.3. Indicazioni terapeutiche generali	" 28
2.3.1. Trattamento del tumore primitivo	" 28
2.3.1.1. Neoplasie di limitata estensione (T1)	" 28
2.3.1.2. Neoplasie ad estensione intermedia (T2)	" 29
2.3.1.3. Neoplasie avanzate (T3-T4)	Pag. 29
2.3.2. Trattamento del collo	" 29

2.3.2.1.	Assenza di adenopatie (cNO)	"	29
2.3.2.2.	Presenza di adenopatie	"	29
2.4.	<b>Note di tecnica radioterapia</b>	"	30
2.5.	<b>Risultati attesi</b>	"	31
2.6.	<b>Follow up</b>	"	31
	<b>Bibliografia essenziale</b>	"	32
	<b>Appendice 1</b> Classificazione TNM	"	33
<b>3. CARCINOMA DEL RINOFARINGE</b>			
3.1.	<b>Introduzione</b>	"	34
3.2.	<b>Inquadramento clinico del paziente e stadiazione</b>	"	34
3.3.	<b>Indicazioni terapeutiche generali</b>	"	35
3.4.	<b>Note di tecnica radioterapica</b>	"	35
3.4.1.	Definizione del bersaglio	"	35
3.4.2.	Organi a rischio	"	36
3.4.3.	Dosi e frazionamento	"	36
3.4.4.	Tecnica di trattamento	"	36
3.5.	<b>Risultati attesi</b>	"	36
3.6.	<b>Follow up</b>	"	37
3.7.	<b>Re-irradiazione</b>	"	27
	<b>Bibliografia essenziale</b>	"	38
	<b>Appendice 1</b> Classificazione TNM	"	39
<b>4. CARCINOMI DELL'OROFARINGE</b>			
4.1.	<b>Introduzione</b>	"	40
4.2.	<b>Inquadramento clinico del paziente e stadiazione</b>	"	41
4.3.	<b>Indicazioni terapeutiche generali</b>	"	41
4.3.1.	Chirurgia	"	41
4.3.2.	Radioterapia	"	41
4.4.	<b>Note di tecnica radioterapica</b>	"	42
4.5.	<b>Risultati attesi</b>	"	43
4.6.	<b>Follow up</b>	"	43
	<b>Bibliografia essenziale</b>	"	44
	<b>Appendice 1</b> Classificazione TNM	"	45
<b>5. CARCINOMI DELL'IPOFARINGE</b>			
5.1.	<b>Introduzione</b>	"	46
5.2.	<b>Inquadramento clinico del paziente e stadiazione</b>	"	46
5.3.	<b>Indicazioni terapeutiche generali</b>	"	47
5.4.	<b>Note di tecnica radioterapica</b>	"	47
5.4.1.	Seno piriforme	"	47
5.4.2.	Parete posteriore	"	47
5.4.3.	Regione retrocricoidea	"	47
5.5.	<b>Risultati attesi</b>	"	47
5.6.	<b>Follow up</b>	"	48
	<b>Bibliografia essenziale</b>	"	48
	<b>Appendice 1</b> Classificazione TNM	"	50
<b>6. CARCINOMI DELLA LARINGE</b>			
6.1.	<b>Introduzione</b>		

6.2. <b>Inquadramento clinico del paziente e stadiazione</b>	"	52
6.3. <b>Indicazioni terapeutiche generali</b>	"	53
6.4. <b>Note di tecnica radioterapica</b>	"	53
6.4.1. Tumori limitati della laringe sovraglottica	"	53
6.4.2. Tumori avanzati della laringe sovraglottica	"	53
6.4.3. Tumori limitati della laringe glottica	"	54
6.4.4. Tumori della laringe glottica localmente avanzati	"	54
6.4.5. Tumori della laringe glottica con estensione linfonodale	"	55
6.4.6. Tumori della laringe sottoglottica	"	55
6.5. <b>Follow up</b>	"	56
<b>Bibliografia essenziale</b>	"	57
<b>Appendice 1 Classificazione TNM</b>	"	58
<b>7. CARCINOMI DELLE CAVITA' NASALI E SENI PARANASALI</b>		
7.1. <b>Introduzione</b>	"	60
7.2. <b>Inquadramento clinico del paziente e stadiazione</b>	"	60
7.3. <b>Indicazioni terapeutiche generali</b>	"	60
7.4. <b>Note di tecnica radioterapica</b>	"	61
7.4.1. Definizione del bersaglio	"	61
7.4.2. Organi a rischio	"	62
7.4.3. Dosi e frazionamento	"	62
7.4.4. Tecnica di trattamento	"	62
7.5. <b>Risultati attesi</b>	"	63
7.6. <b>Follow up</b>	"	63
<b>Bibliografia essenziale</b>	"	63
<b>Appendice 1 Classificazione TNM</b>	"	64
<b>8. CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI</b>		
8.1. <b>Introduzione</b>	"	66
8.2. <b>Inquadramento clinico del paziente e stadiazione</b>	"	67
8.3. <b>Indicazioni terapeutiche generali</b>	"	67
8.4. <b>Note di tecnica radioterapica</b>	"	68
8.4.1. Radioterapia post-operatoria	"	68
8.4.2. Radioterapia esclusiva	"	69
8.4.3. Organi a rischio e tossicità attese	"	69
8.5. <b>Risultati attesi</b>	"	70
8.6. <b>Follow up</b>	"	70
<b>Bibliografia essenziale</b>	"	70
<b>Appendice 1 Classificazione istologica dei tumori salivari</b>	"	71
<b>Appendice 2 Classificazione TNM</b>	"	72
<b>9. METASTASI LINFONODALI DEL COLLO A SEDE PRIMITIVA IGNOTA</b>		
9.1. <b>Introduzione</b>	"	73
9.2. <b>Inquadramento clinico del paziente e stadiazione</b>	"	73
9.3. <b>Indicazioni terapeutiche generali</b>	"	74
9.4. <b>Note di tecnica radioterapica</b>	"	75
9.5. <b>Risultati attesi</b>	"	75
9.6. <b>Follow up</b>	"	76
<b>Bibliografia essenziale</b>	"	76

<b>1. ASPETTI GENERALI</b>
----------------------------

### 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 nettamente dagli altri tumori della testa e del collo e che verranno analizzati in altro Documento AIRO (Gruppo di Studio Radioterapia Metabolica) e i tumori non epiteliali dello stesso distretto (ad es. linfomi, sarcomi, melanomi). Sono invece trattate le metastasi linfonodali da tumore a sede primitiva ignota, che nella maggior parte dei casi riconoscono come verosimile primitivo una neoplasia a livello faringeo e che, comunque, hanno problematiche di trattamento radioterapico molto simili a quelle dei tumori primitivi localmente estesi ad origine faringea.

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

1. *eziopatogenesi*: molte di queste neoplasie hanno una dimostrata correlazione con determinate abitudini di vita come abuso di fumo ed alcool (es. tumori laringei e oro-ipofaringei), o sono da correlare a determinate attività lavorative, come la esposizione alle polveri del legno (adenocarcinomi delle fosse nasali e dell'etmoide), o sono state messe in relazione ad infezioni virali (virus di Epstein-Barr nei tumori rinofaringei, papilloma-virus nei carcinomi oro-faringei);
2. *istologia*: nella grande maggioranza dei casi i tumori della testa e del collo sono carcinomi squamocellulari a vario grado di differenziazione, ma esistono istotipi particolari, tipici di certe sedi, come i carcinomi indifferenziati del rinofaringe o di altri organi (orofaringe, seni paranasali), gli adenocarcinomi dei seni paranasali, o come gli istotipi caratteristici della ghiandole salivari: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoideo cistico, ecc. In queste raccomandazioni cliniche non verranno presi in considerazione i tipi istologici più rari e che hanno diverse implicazioni di ordine diagnostico-terapeutico, come i linfomi, i plasmocitomi, i melanomi o i sarcomi;
3. *storia naturale*: nella maggior parte dei casi il problema clinico principale è il controllo loco-regionale di malattia, in quanto il rischio di metastatizzazione a distanza è basso, in particolare se la malattia si presenta in stadio iniziale; più raramente, anche in presenza di malattia limitata sussiste la problematica sia del controllo loco-regionale sia di quello a distanza (per es. neoplasie rinofaringee, o carcinomi indifferenziati in generale).

Oltre a queste differenze, esistono anche importanti problematiche comuni alle varie neoplasie della testa e del collo che il radioterapista oncologo si trova ad affrontare: le principali di queste problematiche verranno brevemente trattate in questo primo capitolo, che pertanto contiene indicazioni generali pertinenti agli argomenti trattati in tutti i successivi capitoli concernenti le singole sedi

anatomiche di malattia

### 1.2. Modalità di interessamento linfonodale.

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

- Livello IA = linfonodi sottomentonieri
- Livello IB = linfonodi sottomandibolari
- Livello II A = linfonodi giugulari superiori anteriori
- Livello II B = linfonodi giugulari superiori posteriori
- Livello III = linfonodi giugulari medi
- Livello IV = linfonodi giugulari inferiori/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: linfonodi retrofaringei, parafaringei, parotidei, faciali, retroauricolari e occipitali

Questa classificazione, originariamente proposta in ambito chirurgico (1) 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 (2-4).

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.

### 1.3. Stadiazione.

La classificazione viene comunemente effettuata utilizzando il sistema TNM (UICC/AJCC 2002)(5), dove 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= >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; in altre sedi (rinofaringe,

laringe, seni paranasali) la suddivisione per categorie di T è basata solamente su criteri anatomici (coinvolgimento di sedi o sottosedi).

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

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

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

#### **1.4. Diagnostica per immagini e strumentale.**

Le metodiche d'indagine comunemente utilizzate per la definizione della estensione loco-regionale del tumore sono, oltre ovviamente alla imprescindibile valutazione del distretto con fibroscopia: l' ecografia, la TC (tomografia computerizzata), la RM (risonanza magnetica), e la PET (tomografia ad emissione di positroni). Di seguito sono delineate le caratteristiche e le indicazioni generali di queste metodiche.

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

**1.4.2. RM.** La RM è oggi da ritenersi l'esame di prima scelta nella maggior parte dei tumori della testa e del collo, perché in genere fornisce maggiori informazioni sulla reale estensione della malattia, sull'eventuale interessamento della base del cranio, sull'interessamento perineurale e sulla estensione endocranica.

**1.4.3. PET.** 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 paziente che si presenta con metastasi linfonodali del collo; oppure nell'identificazione di malattia residua o recidiva dopo trattamento primario; oppure

nell'individuazione di lesioni primitive sincrone o metacrone, ovvero di metastasi a distanza, e, infine, per la stadiazione del collo (particolarmente utile, nei casi dubbi, nella discriminazione tra linfonodi interessati omolateralmente o anche controlateralmente)

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

**1.4.5. Altri esami.** Esami utili per l'identificazione di metastasi a distanza (a parte la PET) sono la radiografia o la TC del torace, l'ecografia addominale e la scintigrafia ossea; questi ultimi due esami trovano indicazione soprattutto in situazioni ad alto rischio di metastatizzazione a distanza (carcinomi indifferenziati, tumori rinofaringei in generale, casi con elevato interessamento metastatico linfonodale all'esordio). Nei pazienti con fattori di rischio particolarmente accentuati per la presenza di tumori multipli sincroni è opportuno eseguire una panendoscopia delle vie aereo-digestive superiori (esofagogastroscoopia, broncoscoopia) con accertamento biotico delle eventuali lesioni sospette riscontrate.

## **1.5. Indicazioni generali alla radioterapia esclusiva radicale.**

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 e la eventuale associazione di terapia farmacologia.

Nei tumori della testa e del collo la radioterapia esclusiva trova frequente indicazione o come trattamento d'elezione, per esempio nei tumori rinofaringei, o come trattamento radicale alternativo alla chirurgia, per esempio nei tumori laringei limitati. L'alternativa alla chirurgia può essere intesa anche rispetto allo standard chirurgico tradizionale, nella prospettiva di conservazione d'organo, e, in questi casi, generalmente in associazione alla chemioterapia (es. tumori laringei-ipofaringei localmente avanzati). La dose totale nei trattamenti con intento radicale è invariabilmente intorno ai 70 Gy con frazionamento convenzionale.

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 di questi studi sono state nel complesso finora scarse; al contrario l'eccessivo prolungarsi dei tempi del trattamento si è dimostrato essere associato ad un peggioramento significativo del controllo locale, ponendo le basi per studi su frazionamenti accelerati.

## 1.6. Indicazioni generali alle associazioni di radioterapia con terapia farmacologia.

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 hanno permesso di definire il ruolo dell'integrazione radio-chemioterapica nei carcinomi squamosi di cavo orale, oro-ipofaringe e laringe (nel loro insieme definiti come carcinomi squamosi cervico-cefalici) e nei carcinomi della rinofaringe: in entrambi questi contesti, e limitatamente ai casi a piu' alto rischio di insuccesso terapeutico con la sola RT (generalmente negli stadi III e IV), la terapia combinata e' sostenuta da un livello di evidenza di tipo I (evidenza ottenuta da piu' studi clinici controllati e/o da revisioni sistematiche di studi controllati) e da una forza delle raccomandazioni di tipo A (fortemente raccomandata). Nei carcinomi dei seni paranasali e delle ghiandole salivari le esperienze raccolte sono scarse e di modesto significato; in esse l'integrazione radio-chemioterapica è da considerarsi sperimentale.

**1.6.1. Carcinomi squamosi cervico-cefalici.** Nelle forme localmente avanzate, giudicate non operabili, l'integrazione di RT radicale e chemioterapia (CT) è stata testata, nei confronti della sola RT, in numerosi studi clinici randomizzati, utilizzando in particolare Sali di platino con integrazioni sequenziali (CT seguita da RT), concomitanti (CT in concomitanza o alternata a RT) o ibride (CT seguita dall'associazione RT + CT). I migliori risultati, come evidenziato da una recente metanalisi(6), si sono ottenuti con il trattamento radio-chemioterapico concomitante, con un significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza (+8% a 5 anni). L'associazione concomitante di RT e CT con Cisplatino è quindi da considerarsi standard nei carcinomi squamosi cervico-cefalici localmente avanzati (stadio III e IVA-B) non operabili. Modalità di integrazione più complesse (in particolare CT → RT + CT) offrono risultati promettenti, ma sono tuttora in corso di validazione. Un recente studio clinico randomizzato (7) ha valutato l'impiego di un anticorpo monoclonale (Cetuximab) in associazione sincrona con la RT, con un miglioramento del risultato in termini di sopravvivenza rispetto alla sola RT ed un buon profilo di tossicità; questa opzione rappresenta pertanto un'alternativa terapeutica ed è in corso di validazione nei confronti di una associazione radio-chemioterapica.

L'integrazione radio-chemioterapica è stata inoltre valutata in tumori avanzati laringei o ipofaringei, operabili ma candidati a chirurgia demolitiva, con l'obiettivo della conservazione d'organo. A questo scopo sono state valutate sia l'approccio sequenziale (CT seguita da RT, selezionando per la RT solo i casi con risposta ≥ 50% ed avviando alla chirurgia i casi meno responsivi) (8,9), che quello

concomitante (10). In entrambi i casi si sono ottenute buone quote di conservazione d'organo, senza effetti negativi sulla sopravvivenza: il trattamento radio-chemioterapico appare pertanto un'alternativa ragionevole alla chirurgia demolitiva nei tumori ipofaringo-laringei avanzati.

Il ruolo della CT è stato valutato anche in ambito post-operatorio, studiando l'impatto sul controllo locale e sulla sopravvivenza della CT concomitante alla RT convenzionale. Due recenti studi di fase III (11,12) hanno concordemente segnalato un vantaggio dell'associazione RT + CT, che può essere attualmente considerata il trattamento standard nei casi ad alto rischio di ricaduta loco-regionale (margini di resezione positivi, estensione linfonodale extracapsulare) (13).

**1.6.2. Carcinomi del rinofaringe.** Vari studi di fase III hanno evidenziato un vantaggio, in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza, con l'associazione di una chemioterapia contenente cisplatino, rispetto ad un trattamento radioterapico esclusivo; una recente metanalisi (14) ha confermato l'utilità dell'approccio radio-chemioterapico nei casi localmente avanzati, con un guadagno del 6% in termini di sopravvivenza a 5 anni. Il vantaggio si è evidenziato soprattutto con l'associazione concomitante, mentre non si è osservato nessun miglioramento con la associazione sequenziale RT + CT adiuvante. La sequenza CT di induzione seguita da RT ha offerto risultati controversi: nell'insieme si è osservato un miglioramento non significativo della sopravvivenza, ma risultati potenzialmente interessanti nei casi localmente molto avanzati (stadio IV A e B). L'integrazione radiochemioterapica concomitante è pertanto da considerarsi il trattamento standard nei casi con malattia allo stadio III e IV A-B.

### **1.7. Indicazioni generali alla radioterapia postoperatoria.**

La radioterapia postoperatoria, dopo intervento chirurgico radicale, ha dimostrato, in confronti storici, di ridurre significativamente il rischio di recidiva locale nei casi ad alto rischio. I fattori di rischio per recidiva locale più largamente riconosciuti sono margini di resezioni positivi o "close" (inferiori a 5 mm), l'estensione extracapsulare delle localizzazioni linfonodali e l'interessamento linfonodale multiplo. Fattori di rischio meno significativi ma potenzialmente importanti sono lo stadio III-IV, l'infiltrazione perineurale e l'invasione vascolare. Inoltre, nelle neoplasie delle ghiandole salivari la radioterapia postoperatoria trova indicazione in base a specifici criteri che verranno esplicitati nel rispettivo capitolo.

In generale dovrebbe essere applicata, per la definizione dei volumi di trattamento delle stazioni linfonodali, una filosofia identica a quella utilizzata per la irradiazione esclusiva a scopo radicale, che verrà 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.

### **1.8. 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. Le situazioni più tipiche sono le seguenti:

- 1- presenza di una malattia talmente avanzata localmente e/o regionalmente da precludere ogni ragionevole probabilità di guarigione;
- 2- presenza di malattia locale e/o regionale sintomatica in concomitanza a metastasi distanti;
- 3- esistenza di comorbidità o di condizioni generali tali da precludere la fattibilità o la tollerabilità di un trattamento curativo.

A queste si aggiungono ovviamente le indicazioni alla radioterapia palliativa su localizzazioni metastatiche distanti (es. ossee).

La radioterapia palliativa sul distretto testa-collo ha caratteristiche peculiari che riguardano i volumi da trattare e le dosi da erogare. Per quanto riguarda i volumi, non sussiste la necessità, tipica della maggior parte dei trattamenti curativi, di definire più di un volume: il volume da trattare è in genere limitato alla malattia clinicamente rilevabile, trascurando qualsiasi irradiazione "precauzionale". Per quanto riguarda le dosi, si può ricorrere ad un trattamento ipofrazionato (vedi paragrafo 1.10.4); 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. Indicazioni generali ai ritrattamenti con radioterapia.**

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

Sono state sperimentate diverse modalità: trattamenti con iperfrazionamento per ridurre la probabilità di danni tardivi, associazioni con chemioterapia, utilizzo di brachiterapia o di radioterapia stereotassica, se la sede e le dimensioni della malattia lo consentono. Le dosi somministrate sono state di varia entità, ma le

maggiori probabilità di controllo locale di malattia si hanno quando è possibile somministrare, come ritrattamento, dosi intorno ai 60 Gy. La probabilità di danni tardivi è comunque non trascurabile e i più frequenti sono: trisma, xerostomia, sclerosi del collo, danno ai lobi temporali, necrosi della mucosa, necrosi delle cartilagini, trombosi e rottura dei grossi vasi del collo. Sono riportati anche casi di morte per episodi emorragici in assenza di trombocitopenia. (15, 16, 17)

### **1.10. Frazionamento della dose.**

Il frazionamento della dose normalmente utilizzato è quello convenzionale (1,8-2 Gy x 5 sedute/settimana), e, ove non diversamente specificato, a questo viene fatto riferimento.

In alcuni tipi di tumori della testa e del collo, nei quali molto spesso la guarigione si ottiene essenzialmente raggiungendo il controllo loco-regionale, è stato recentemente dimostrato un significativo vantaggio terapeutico in termini di controllo loco-regionale con l'uso di frazionamenti non convenzionali della dose. Sono stati indagati in particolare l'iperfrazionamento, il frazionamento accelerato e varie integrazioni dei due approcci. Una sintesi dei risultati ottenuti con i frazionamenti non convenzionali può essere reperita in una recente metanalisi (18), che dimostra un vantaggio anche in termini di sopravvivenza (8% a 5 anni con iperfrazionamento e 2% con frazionamento accelerato) rispetto al frazionamento convenzionale.

Di seguito vengono brevemente elencati i più comuni frazionamenti alterati della dose.

**1.10.1. Iperfrazionamento.** Prevede la somministrazione di più di una frazione al giorno, con dosi per frazione inferiori a 1,8-2 Gy e distanziate di almeno 6 ore, aumentando la dose totale al tumore e rimanendo entro i limiti di tolleranza dei tessuti a lenta risposta, senza modificare sostanzialmente il tempo totale di trattamento. I trials clinici randomizzati pubblicati in letteratura hanno dimostrato, nei tumori della testa e del collo, un miglior controllo locale sia nei tumori orofaringei in stadio intermedio (19), sia nei tumori di varie sedi in stadio III-IV (20-21); in un singolo trial è stato possibile dimostrare anche un miglioramento significativo della sopravvivenza con iperfrazionamento (20). In tutti gli studi si è osservato un incremento della tossicità acuta con iperfrazionamento, ma nessuna differenza per quanto riguarda la tossicità tardiva.

**1.10.2. Frazionamento accelerato.** Il frazionamento accelerato consiste nel somministrare la stessa dose totale in un tempo totale ridotto rispetto al frazionamento convenzionale, allo scopo di ridurre la probabilità di ripopolamento del tumore. Un trial multicentrico danese ha confrontato la somministrazione di dosi di 2 Gy x 6 sedute a settimana (22) e ha dimostrato che il guadagno di una settimana nel tempo totale di trattamento si traduce in un significativo

miglioramento del controllo locale, ma non della sopravvivenza. Anche in questo caso è aumentata la tossicità acuta, ma non la tardiva. Invece, con frazionamenti accelerati più spinti (con 7 o 10 sedute a settimana) la tossicità è risultata nettamente superiore, tanto da rendere non vantaggioso questo tipo di frazionamento.

**1.10.3. Frazionamenti ibridi.** Gli schemi di frazionamento ibridi (iperfrazionamenti accelerati) non hanno dimostrato di migliorare i risultati rispetto al solo iperfrazionamento. Solo il braccio dell'iperfrazionamento accelerato con "concomitant boost" del trial RTOG già citato (21) e il trial francese GORTEC (2 Gy x 2 al giorno fino a 62-64 Gy in 31-32 sedute) (23) hanno dimostrato di nuovo un miglior controllo locale rispetto ad un trattamento con frazionamento convenzionale fino a 70 Gy, a prezzo di un notevole incremento di tossicità acuta, ma nessun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia.

Un frazionamento di tipo misto, con "concomitant boost", è stato utilizzato anche nei trattamenti postoperatori: il trial del MD Anderson di Houston ha confermato l'importanza prognostica del tempo totale di trattamento (chirurgia + radioterapia) e ha dimostrato che la irradiazione in tempi più brevi (5 settimane invece di 7) controbilancia parzialmente l'effetto negativo sul controllo locale e sulla sopravvivenza di un intervallo troppo lungo (sopra 6 settimane) tra chirurgia e inizio della radioterapia (24).

**1.10.4. Ipofrazionamento.** L'ipofrazionamento (poche sedute con dose per frazione superiore allo standard, in genere 3 Gy/die) trova raramente indicazione nel trattamento dei tumori della testa e del collo; si impiega prevalentemente nei trattamenti palliativi. La introduzione della IMRT (vedi sotto) nella pratica clinica, con la possibilità di massima conformazione della dose, ha reso possibile e potenzialmente vantaggioso l'utilizzo di dosi/frazione maggiori di 2 Gy su parti del volume trattato (in genere sul GTV) anche nei trattamenti radicali. L'ipofrazionamento è infine adottato in caso di impiego di tecniche stereotassiche.

## 1.11. Criteri generali di tecnica radioterapica.

### 1.11.1. Definizioni e glossario

- *Treatment Planning System (TPS)* = sistema computerizzato per la elaborazione del piano di trattamento radioterapico. In base agli algoritmi di calcolo e alle conseguenti modalità di rappresentazione grafica della distribuzione di dose, può essere classificato come bidimensionale (2D) o tridimensionale (3D).
- *Gross Tumor Volume (GTV)* = malattia macroscopicamente evidenziabile (T ± N clinico).

- *Clinical Target Volume (CTV)* = GTV + regioni a potenziale rischio di malattia subclinica, suddivisibile in CTV1 (comprendente l'area di potenziale diffusione microscopica intorno al GTV), CTV2 (tipicamente i linfonodi clinicamente negativi, ma a rischio di malattia microscopica), CTV3 (linfonodi a minor rischio di interessamento qualora si voglia fare una differenziazione di rischio tra stazioni linfonodali).
- *Planning Target Volume (PTV)* = CTV più un margine rappresentato dall'internal margin e dal set-up margin.
- *Internal Margin (IM)* = margine da aggiungere al CTV per compensare i movimenti fisiologici e le modificazioni di dimensioni, forma e posizione del CTV durante la terapia.
- *Set-up Margin (SM)* = margine da aggiungere al CTV per compensare le incertezze relative al posizionamento.
- *Organ At Risk (OAR)* = organi a rischio, cioè organi sani che potrebbero subire un danno da radiazioni e che pertanto devono essere contornati durante lo studio del piano di trattamento computerizzato.
- *Volumes Of Interest (VOI)* = volumi di interesse, cioè i volumi che devono essere contornati: sia i target tumorali (GTV,CTV,PTV), sia gli OAR.
- *Punto ICRU* = il punto di riferimento a cui viene prescritta e normalizzata la dose.
- *Dose-Volume Histogram (DVH)* = istogramma dose-volume, cioè il grafico che mette in relazione il volume di una determinata struttura (PTV, CTV, OAR) con la dose da questo assorbita. Dallo studio dei DVH si ricavano le dosi sotto definite (media, minima, massima, D95%, D90%), nonché i V100% e V95%).
  - *Dose Media* = dose media ricevuta dal volume considerato.
  - *D95%* = dose ricevuta dal 95% del volume.
  - *D90%* = dose ricevuta dal 90% del volume.
  - *V100%* = percentuale del volume che riceve la dose prescritta.
  - *V95%* = percentuale del volume che riceve il 95% della dose prescritta.
- *Beam's Eye View (BEV)* = rappresentazione grafica di un piano perpendicolare all'asse centrale del fascio, secondo la prospettiva di un osservatore puntiforme virtuale posto nella sorgente di radiazioni.
- *Electronic Portal Imaging Devices (EPID)* = sistemi di visualizzazione delle immagini portali durante il trattamento radioterapico.
- *Digitally Reconstructed Radiography (DRR)* = immagine radiografica ricostruita mediante calcolatore dedicato per proiezione dei dati TC lungo la direzione del fascio. E' l'immagine di riferimento con cui vanno confrontate le radiografie di simulazione e le immagini portali, a scopo di verifica geometrica del trattamento.

### 1.11.2. Posizionamento del paziente.

Viene utilizzata generalmente la posizione supina con capo diritto ed esteso e spalle abbassate. Tale posizione permette di effettuare il trattamento radiante con la

maggior parte delle tecniche utilizzate per questo distretto.

E' raccomandabile l'immobilizzazione di tutti i pazienti con una maschera termoplastica personalizzata, se possibile con sistemi che consentano l'immobilizzazione anche delle spalle. Si possono utilizzare markers radiopachi (fili o pallini metallici) sulla cute del paziente o sulla maschera termoplastica. Essi sono utili soprattutto per la localizzazione della cicatrice chirurgica, per la contornazione dei linfonodi bulky o per segnalare strutture anatomiche (es. canto dell'orbita). Possono essere utilizzati anche ulteriori sistemi come gli "spessori" intraorali per dislocare tessuti normali al di fuori del campo di irradiazione.

#### **1.11.3. Simulazione tradizionale.**

L'importanza del simulatore tradizionale è diminuita di pari passo con la diffusione della simulazione virtuale e dei trattamenti conformazionali 3D. Il suo utilizzo, ancora molto diffuso nella pratica clinica corrente, può essere giustificato per l'acquisizione preliminare di immagini radiografiche tradizionali al fine di stabilire la sede approssimata dei volumi bersaglio nonché per la verifica del piano di trattamento. La sola simulazione tradizionale, basata sui reperi ossei e non integrata da TC di simulazione, è attualmente accettabile solo nella realizzazione di trattamenti palliativo-sintomatici.

#### **1.11.4. TC di simulazione.**

La TC di simulazione viene effettuata in posizione di trattamento, con il sistema personalizzato d'immobilizzazione (maschera termoplastica). La distanza tra le scansioni varia in genere tra 2 e 10 mm (preferibilmente non oltre 5 mm) per tutto il volume impostato in simulazione, aumentato di 1.5 cm sia cranialmente che caudalmente. Spesso è necessario, specialmente se si prevede l'utilizzo di fasci non complanari, comprendere nelle acquisizioni tutta la scatola cranica.

#### **1.11.5. Contornamento dei volumi di interesse.**

In questa fase si definiscono i volumi da trattare secondo le indicazioni dei report ICRU 50 (25) e ICRU 62 (26): in breve, sulla base del GTV (a meno che non si tratti di un trattamento postoperatorio), tenendo conto della possibile estensione di malattia subclinica (CTV) e dei margini da aggiungere per compensare eventuali modificazioni interne (IM) e gli inevitabili errori del riposizionamento (SM), viene definito il volume (PTV) che verrà poi preso in considerazione dal fisico durante l'elaborazione del piano di trattamento.

Per quanto riguarda la definizione del GTV, la fusione di immagini diagnostiche acquisite con RM o con PET con le scansioni TC acquisite in posizione di trattamento può sicuramente consentire un miglioramento globale della qualità della procedura (27).

Per il contornamento del CTV, in particolare delle stazioni linfonodali a rischio (CTV2), è utile fare riferimento ai documenti di consenso internazionale

(2,3), utilmente integrati da un atlante iconografico consultabile in Internet (4), al Documento n. 6 dell'AIRO-Lombardia (28) e alla pubblicazione del gruppo di Chieti (29).

E' inoltre opportuno che ogni Centro definisca, in base alle verifiche portali effettuate, una stima di qual'è il margine (in mm) da aggiungere al CTV per ottenere il PTV nelle varie patologie, in funzione della affidabilità del proprio sistema di posizionamento. Oltre ai volumi bersaglio devono essere contornati, su tutte le immagini assiali in cui sono presenti, anche gli organi a rischio (OAR). Gli OAR possono variare in relazione alla regione irradiata; è consigliabile includere, su valutazione clinica, mandibola, tronco encefalico, lobi temporali, chiasma ottico, nervi ottici, globi oculari, cristallini, articolazioni temporo-mandibolari, laringe, coclee.

#### **1.11.6. Elaborazione del Piano di Trattamento, esecuzione e report del trattamento**

Con sistemi di calcolo 2D si può valutare solo la distribuzione delle dosi ai vari piani assiali ma non si può valutare la dose in rapporto ai vari volumi mediante gli istogrammi dose/volume (DVH), possibile invece con gli algoritmi di calcolo 3D. La valutazione e la scelta tra eventuali piani di cura rivali deve tenere conto essenzialmente dei DVH dei vari volumi, degli organi a rischio e dell'uniformità di distribuzione della dose. In questa valutazione può essere d'aiuto l'indice di conformità. Per gli organi a rischio si deve tenere conto dei limiti di dose, reperibili in letteratura (30): in particolare è importante la dose massima per gli organi seriali (ad es. 45 Gy per il midollo spinale, 55 Gy per il tronco encefalico) e la dose media o il rapporto dose/volume per gli organi paralleli (ad es. nel caso della parotide si può considerare come parametro di riferimento da non superare una dose media di 30 Gy).

Ultimo, ma cruciale, passaggio è la verifica portale del trattamento realizzato mediante una pellicola radiografica tradizionale oppure con un sistema di "portal imaging" digitale (EPID); quest'ultimo sistema permette anche di effettuare fusioni d'immagine con le DRR e calcolare con precisione eventuali scostamenti dalla geometria di riferimento.

La qualità del reporting del piano di cura e' un punto di notevole importanza nell'ottica di una condivisione delle esperienze fra Centri. In particolare le informazioni dosimetriche desunte dai DVH dovrebbero essere sintetizzate in modo standardizzato. Per quanto riguarda la copertura dei bersagli, per ogni PTV vanno registrati i seguenti parametri: dose media, dose minima, dose massima, D95%, D90%, V100%, V95%. Per quanto riguarda gli organi critici, nel caso di organi a struttura seriale (ad es. midollo spinale, tronco encefalico, vie ottiche) va riportata la dose massima e la % del volume dell'organo critico che riceve una dose superiore alla dose di tolleranza (specificata), nel caso di organi a struttura parallela (ad es. parotidi) vanno riportate la dose media ed eventualmente la % di

volume dell'organo che riceve una dose superiore ad una dose specificata (es. 20 Gy oppure 30 Gy nel caso delle parotidi).

### **1.11.7. Tecniche di trattamento più comuni.**

#### **1.11.7.1. Tecniche con pianificazione 2D.**

Le tecniche con pianificazione del trattamento in 2D, al di là dei trattamenti con intento palliativo, hanno oggi un possibile - ma non ottimale - impiego limitatamente ad alcune situazioni cliniche, come il trattamento delle neoplasie laringee glottiche in stadio iniziale. Il progressivo abbandono della tecnica 2D è dovuto sia alla consapevolezza che essa non può garantire una adeguata copertura dei volumi bersaglio (31-33), sia alla necessità sempre più stringente di quantificare e documentare con la massima precisione possibile la dose ricevuta dagli organi a rischio.

#### **1.11.7.2. Tecnica conformazionali 3D**

Il rapporto ISTISAN 04/34 (34) definisce così la radioterapia conformazionale: "quella forma di radioterapia a fasci esterni che prevede una definizione e una ricostruzione tridimensionale dei volumi di interesse (GTV, CTV, PTV, OAR) e una schermatura personalizzata mediante tecnica BEV conformata al PTV in modo da ottenere una distribuzione di dose 3D il più possibile conformata al PTV"

Le tecniche conformazionali 3D è oggi la più diffusamente utilizzata nel trattamento radioterapico dei tumori della testa e del collo, e rappresenta quindi la tecnica di riferimento. Nella maggior parte delle situazioni cliniche si possono inizialmente usare i due campi contrapposti conformati per irradiare il tumore primitivo ed i linfonodi (PTV2). Raggiunta la dose di tolleranza del midollo spinale si deve escludere il midollo stesso dalla irradiazione con fotoni, e la parte posteriore del collo viene quindi trattata con elettroni. Il collo inferiore e la regione sovraclaveare (livelli IV e VB) vengono irradiati con un campo anteriore diretto. La giunzione con i campi laterali, per ridurre il rischio di sovra- o di sottodosaggi, viene realizzata utilizzando emicampi con un unico isocentro per il collo superiore ed inferiore (35). Per completare il trattamento del PTV1 si ricorre a varie combinazioni di campi conformati, non necessariamente complanari, in modo tale da non superare i limiti di dose agli organi a rischio.

Allo scopo di ottenere una migliore distribuzione della dose ed evitare il rischio di sovra- o sottodosaggi nei punti di giunzione, in particolare fra i campi di fotoni e quelli di elettroni, sono state recentemente proposte tecniche conformazionali più complesse caratterizzate da un maggior numero di campi conformati e dall'impiego esclusivo dei fotoni (senza elettroni): una tecnica che si è dimostrata particolarmente maneggevole e quella con 5 campi di fotoni proposta dal gruppo di

Bellinzona (36), ma varie altre varianti sono state e possono essere elaborate con l'intento di personalizzare la distribuzione della dose alla singola realtà clinica.

### **1.11.7.3. Radioterapia ad intensità modulata (IMRT).**

L'IMRT è una modalità molto evoluta di terapia conformazionale che combina numerosi fasci modulati nell'intensità (37). Le isodosi risultanti sono di conseguenza fortemente conformate e possono avere una distribuzione concava. Per questo l'IMRT offre ulteriori significativi vantaggi rispetto alle precedenti tecniche conformazionali 3D, rendendo possibile la somministrazione di una dose maggiore al volume bersaglio, anche se caratterizzato da una forma non regolare, e una riduzione della dose agli organi critici. In alcune situazioni cliniche, infatti, organi a rischio particolarmente "critici" (es. midollo spinale, tronco encefalico) sono situati in una concavità del PTV: un esempio tipico è rappresentato dal CTV che include un bersaglio centrale (tumore primitivo, ad es. del rinofaringe) e i linfonodi laterocervicali bilateralmente, producendo un PTV a ferro di cavallo con il midollo spinale nella concavità. Questo volume può essere trattato in modo più adeguato, rispettando i limiti di dose imposti dagli organi critici, usando l'IMRT piuttosto che altre tecniche conformazionali, con il vantaggio ulteriore di un significativo risparmio delle parotidi, che spesso (in funzione della sede del GTV linfonodale) ricevono una dose inferiore a quella di tolleranza (38,39).

Per il PTV è necessario definire la dose standard (dose minima, dose media e la dose ad uno specifico punto all'interno del target) e l'uniformità di dose all'interno del PTV dovrebbe essere specificata (es.  $\pm 5\%$ ) (40). Allo stesso modo va codificata la dose standard e massima accettabile per gli organi critici. La delineazione del GTV e del CTV devono essere estremamente accurate, così come il setup, che deve assicurare la massima riproducibilità di trattamento; sono pertanto obbligatori sistemi di immobilizzazione personalizzati. La modulazione dell'intensità è ottenuta con il collimatore multilamellare (con tecnica "step and shoot" o "sliding window"). La personalizzazione della distribuzione della dose permette di somministrare dosi/frazione differenziate fra i vari volumi di trattamento, in particolare fra GTV, in cui la dose può essere erogata in modo accelerato (ad es. dosi dell'ordine dei 70 Gy in 30 frazioni) ed aree a rischio di malattia subclinica, che ricevono una dose/frazione minore. L'utilizzo dell'IMRT ha dimostrato un vantaggio in termini di controllo locale di malattia rispetto alle tecniche standard nel trattamento dei tumori della testa e del collo (41,42).

## **1.12. Valutazione della tossicità.**

La tossicità può essere acuta o tardiva e si manifesta con modalità diverse a seconda della regione irradiata. Si possono però identificare alcune problematiche comuni a tutti i trattamenti della testa e del collo (43).

L'adeguata registrazione delle tossicità acute e tardive è un requisito particolarmente importante nella moderna radioterapia. Si consiglia pertanto di registrare settimanalmente le tossicità acute in corso di trattamento e ad ogni visita di follow-up quelle tardive; a tale scopo è consigliabile l'utilizzo della scala CTCAE versione 3.0, che riunisce in un'unica classificazione sia gli effetti acuti che quelli tardivi (44,45).

### **1.12.1. Tossicità acuta.**

Le problematiche sono sempre legate all'insorgenza di mucosite e edema, con i sintomi correlati (disfagia, faringodinia, disfonia, talvolta dispnea, ecc.), più o meno estesi e gravi a seconda della zona irradiata ed alle condizioni del paziente. A queste manifestazioni di tossicità acuta si possono aggiungere iperscialorrea e/o xerostomia e alterazioni cutanee, in relazione alla regione irradiata e alla modalità del trattamento.

Questo tipo di tossicità può portare a difficoltà alla nutrizione e importante perdita di peso, per cui si consiglia di provvedere ad una valutazione preliminare nutrizionistica per eventuali provvedimenti preventivi, fino al posizionamento di un sondino nasogastrico o una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) nei trattamenti più impegnativi (46). Per quanto riguarda il trattamento delle mucositi vengono utilizzati vari farmaci (antiflogistici non steroidei, analgesici, steroidi, sucralfato, fitoterapici, antifungini e antibiotici per le sovrainfezioni infettive, ecc.), ma nessun trattamento preventivo ha dimostrato di essere superiore ad un altro con sufficiente livello di evidenza (47).

### **1.12.2. Tossicità tardiva.**

La tossicità tardiva è un fattore cruciale nei tumori della testa e del collo, perché può essere il fattore limitante del successo dei nostri trattamenti e, comunque, deve essere tenuta ben presente nella programmazione terapeutica rispettando accuratamente i limiti di dose dei vari organi a rischio (vedi Tabella in Appendice 1). Elenchiamo le tossicità tardive più importanti e le possibili modalità di prevenzione e di trattamento delle stesse:

- *xerostomia*: è possibile una prevenzione efficace solo cercando, quando possibile, di rispettare i limiti di dose/volume a livello delle parotidi con opportune tecniche; i dati in letteratura sono ormai abbondanti a questo riguardo, e da un punto di vista pratico si può considerare una dose media di 30 Gy come punto di riferimento da non superare per ridurre il rischio di xerostomia permanente significativa (48,49). In casi selezionati possono essere utilizzati, in ambito preventivo o curativo, anche farmaci quali l'amifostina e la pilocarpina, ma i dati clinici finora disponibili non consentono di suggerire un loro impiego routinario;

- *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 che comunque è 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 colluttori ad alto tenore di fluoro. La necrosi mandibolare può essere causata da una incongrua estrazione dentaria e può essere trattata con toilette chirurgica, terapia antibiotica e ossigeno iperbarico;

- *danni alla masticazione e trisma*: dovuti a sclerosi dei tessuti molli e dei muscoli della masticazione oltre che a 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 (30), in certi trattamenti è impossibile evitare che si formi una cataratta radioindotta correggibile chirurgicamente; per dosi significativamente più elevate (superiori ai 45-50 Gy) è possibile osservare una neurite ottica o una retinopatia.

- *danni uditivi*: piuttosto frequenti in relazione alla dose somministrata e alla irradiazione delle strutture uditive, che deve essere più possibile evitata. Le otiti medie croniche e i danni tubarici possono richiedere una miringotomia con applicazione di un drenaggio;

- *danni neurologici*: assolutamente da prevenire mediante una ottimale conformazione della dose che consenta il rispetto dei limiti di dose, perché non sono disponibili terapie efficaci;

- *disfagia e aspirazione*: danno grave che può rendere necessaria l'alimentazione attraverso una gastrostomia percutanea (PEG) e che si può in parte prevenire attraverso il contornamento e la adeguata valutazione delle dose a livello dei muscoli costrittori del faringe, della laringe sopraglottica e delle laringe glottica, quando queste strutture siano comprese nel volume di trattamento. Per ridurre il rischio di simili danni è anche necessaria una attenta selezione dei pazienti da sottoporre ai trattamenti più impegnativi (tipo radio-chemioterapia)(47);

- *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;

- *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.

## Bibliografia essenziale.

### Testi oncologici di riferimento

- Cox JD, Ang KK (editors): Radiation oncology: rationale, technique, results (8<sup>th</sup> ed.). St. Louis, Mosby, 2003.
- Leibel SA, Phillips TL (editors): Textbook of radiation oncology (2<sup>nd</sup> ed.). Philadelphia, Saunders, 2004.
- Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al (editors): Principles and practice of radiation oncology (4<sup>th</sup> ed.). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.

### Linee guida di riferimento disponibili su Internet

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

### Riferimenti bibliografici citati nel testo

1. Robbins KT: Classification of neck dissection. *Otolaryngol Clin N Am* 31:639-655, 1998
2. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al: CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 69:227-236, 2003
3. Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P: Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 79:15-20, 2006
4. <http://groups.eortc.be/radio/ATLAS.htm>
5. International Union Against Cancer (UICC). TNM - Classification of Malignant Tumours (6<sup>th</sup> Edition). Wiley-Liss, New York, 2002
6. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 355: 949-55, 2000
7. Bonner JA, Larari PM, Gitaslt J, et al.: Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567-78, 2006
8. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al.: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88: 890-9, 1996
9. 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
10. 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
11. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350: 1937-44, 2004

12. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350: 1945-52, 2004
13. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. : Defining risk levels in locally advanced head and neck cancer: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). *Head Neck* 27: 843-50, 2005
14. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al.: Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 47-56, 2006
15. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, et al. : Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma : experience at the Goussave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol.* 16:3556-62, 1998
16. 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.* 51:1299-304, 2001
17. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al.: Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 64:382-91, 2006
18. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368:843-854, 2006
19. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al.: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma : final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25: 231-41, 1992
20. Pinto L, Canary P, Araujo C, et al.: Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stage II and IV oropharyngeal carcinoma. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 557-62, 1991
21. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al.: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16, 2000
22. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 362: 933-40, 2003
23. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al.: Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 24: 2873-8, 2006
24. Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al.: Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 571-8, 2001
25. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 50: prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, 1993
26. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, 1999.
27. Grégoire V, Haustermans K, Geets X, et al: PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? *J Nucl Med* 48:685-775, 2007
28. Palazzi M, Soatti C, Bianchi E, et al: Guidelines for the delineation of nodal regions of the head and neck on axial computed tomography images. *Tumori* 88:355-360, 2002
29. Ausili Cefaro GP, Genovesi D, Vinciguerra A. Guida per la contornazione dei linfonodi in radioterapia. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma. 2006

30. Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:109-22, 1991
31. Waldrom J, Tin MM, Keller A, et al.: Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 68: 153-61, 2003
32. Aref A, Gross M, Fontanesi J, et al: Adequate irradiation of the internal jugular lymph node chain: technical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:269-273, 1997
33. Sanguineti G, Culp LR, Endres EJ, et al: Are neck nodal volumes drawn on CT slices covered by standard three-field technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:725-742, 2004
34. Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni per l'assicurazione di qualità nella radioterapia conformazionale. A cura del Gruppo di Studio ISS "Assicurazione di Qualità in Radioterapia". Rapporti ISTISAN 04/34. 2004
35. Shon JW, Suh JH, Pohar S: A method for delivering accurate and uniform radiation dosage to the head and neck with asymmetric collimators and a single isocenter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:809-813, 1995
36. Fogliata A, Cozzi L, Bieri S, et al. Critical appraisal of a conformal head and neck cancer irradiation avoiding electron beams and field matching. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:1331-1338, 1999
37. Grégoire V, Maingon P: Intensity-modulated radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma: an adaptation of 2-dimensional concepts or a reconsideration of current clinical practice? *Semin Radiat Oncol* 14:110-120, 2004
38. Garden AS, Morrison WH, Rosenthal DI, et al: Target coverage for head and neck cancers treated with IMRT: review of clinical experiences. *Semin Radiat Oncol* 14:103-109, 2004
39. Dogan N, Leybovich LB, King S, et al: Improvement of treatment plans developed with intensity-modulated radiation therapy for concave-shaped head and neck tumors. *Radiology* 223:57-64, 2002
40. Fraass B., Eisbruch A: Conformal therapy: treatment planning, treatment delivery and clinical result in *Gunderson & Tepper Clinical Radiation Oncology*. Elsevier 2007
41. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al.: Intensity modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:12-22, 2002
42. de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, et al: Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:363-73, 2006
43. Trotti A: Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1-12, 2000
44. <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> .
45. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al: CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13:176-81, 2003
46. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 24:2636-2643, 2006
47. Scully C, Epstein J, Sonis S: Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 26:77-84, 2004
48. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al: Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:577-587, 1999
49. 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. *67:660-669, 2007*

**APPENDICE 1** TABELLA DOSI DI TOLLERANZA MINIMA (TD 5/5) PER GLI ORGANI SANI PRESENTI NELLA TESTA-COLLO *Dai dati di Emami B et al., 1991 (30) (semplificata)*

<b>ORGANO</b>	<b>TD 5/5 (rischio del 5% di danno a 5 anni)</b>	<b>TIPO DI EFFETTO COLLATERALE TARDIVO</b>
ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE	60 Gy	Marcata limitazione funzionale
CUTE	70 Gy (10 cm <sup>2</sup> ) 60 Gy (30 cm <sup>2</sup> ) 55 Gy (100 cm <sup>2</sup> )	Necrosi, ulcerazione
ENCEFALO	60 Gy (1/3) 50 Gy (2/3) 45 Gy (3/3)	Necrosi, infarto
TRONCO ENCEFALICO	60 Gy (1/3) 53 Gy (2/3) 50 Gy (3/3)	Necrosi, infarto
NERVO OTTICO	50 Gy	Cecità
CHIASMA OTTICO	50 Gy	Cecità
MIDOLLO SPINALE	50 Gy (5 cm) 50 Gy (10 cm) 47 Gy (20 cm)	Mielite, necrosi
PLESSO BRACHIALE	62 Gy (1/3) 61 Gy (2/3) 60 Gy (3/3)	Danno neurologico clinicamente apprezzabile
CRISTALLINO	2-10 Gy	Cataratta che necessita di intervento
RETINA	45 Gy	Cecità
ORECCHIO MEDIO/ESTERNO	30 Gy 55 Gy	Otite sierosa acuta Otite sierosa cronica
PAROTIDE	32 Gy	Xerostomia
LARINGE	79 Gy(1/3) 70 Gy (2/3) 70 Gy (3/3) 45 Gy	Necrosi cartilaginea  Edema laringeo
ESOFAGO	60 Gy (1/3) 58 Gy (2/3) 55 Gy (3/3)	Stenosi/perforazione

## 2. CARCINOMI DEL CAVO ORALE

### 2.1. Introduzione.

La patologia neoplastica del cavo orale è frequente, soprattutto nel sesso maschile, ha connotazioni epidemiologiche particolari e la sua incidenza è andata significativamente aumentando negli ultimi decenni. La mortalità non è invece aumentata proporzionalmente, ed il merito di questa situazione favorevole è probabilmente dovuto sia ad una diagnosi più precoce sia alla maggiore efficacia dei trattamenti.

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

Il cavo orale è rivestito da una mucosa con epitelio squamoso stratificato, 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.

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

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

Il carcinoma del cavo orale esordisce frequentemente come lesione superficiale micropapulare, ma tende rapidamente ad ulcerarsi e ad infiltrare le strutture sottostanti (muscolatura, periostio, osso). L'invasione della rete linfatica è piuttosto precoce e prelude alla diffusione ai linfonodi del collo. Questa si verifica con frequenza variabile in relazione alla sottosede, alle dimensioni e ad alcune caratteristiche istologiche della lesione primitiva (spessore, grado di malignità, invasione perineurale). La diffusione per via linfatica avviene generalmente in modo progressivo, a partire dai linfonodi più prossimi al tumore

primitivo (livelli IA, IB e IIA) per continuare poi in quelli giugulari medi (III) ed inferiori (IV). Non sono rare però le localizzazioni isolate in questi ultimi linfonodi ("skip metastases").

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

La prima valutazione del paziente è basata sull'esame clinico ispettivo e palpatorio, associato ad una valutazione globale del distretto ORL con fibroscopia. La stadiazione loco-regionale deve poi essere completata con RM e/o TC del massiccio facciale e collo (le due metodiche hanno caratteristiche complementari) ed eventualmente con una ecografia del collo. Per la stadiazione a distanza è sufficiente una radiografia del torace, mentre in casi selezionati (presenza di fattori rischio particolarmente accentuati) è raccomandata la panendoscopia delle vie aero-digestive superiori per la ricerca di tumori sincroni.

La classificazione utilizzata è quella del TNM ed. 2002 (vedi Appendice).

## **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.

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

2.3.1.1. Neoplasie di limitata estensione (T1). Le opzioni terapeutiche sono la chirurgia e la BRT. La scelta fra le due modalità è condizionata dalla sede e dal volume della lesione, dall'estensione della componente infiltrante e dai rapporti della lesione con l'osso, ma in generale si ritiene che le probabilità di guarigione siano paragonabili per i due trattamenti. Quando è possibile una resezione transorale senza conseguenze funzionali significative, il trattamento chirurgico è generalmente preferibile. Nel caso che all'esame istologico del pezzo operatorio i margini siano vicini o interessati è indicata una RT post-operatoria sul letto chirurgico.

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

2.3.1.3. Neoplasie avanzate (T3-T4). Nei pazienti operabili la chirurgia è il trattamento di scelta, poiché è quello che indiscutibilmente garantisce le maggiori probabilità di cura, ma nella maggior parte dei casi l'intervento dovrà essere seguito da una RT post-operatoria (la cui indicazione viene comunque posta sulla base di precisi criteri, vedi paragrafo 1.7.).

Nei pazienti non operabili il trattamento chemio-radioterapico concomitante viene ritenuto attualmente l'opzione migliore (vedi paragrafo 1.6.1.), ma quando le condizioni del paziente non lo consentono può essere proposto un trattamento radioterapico esclusivo, eventualmente con frazionamento alterato (vedi paragrafo 1.10.).

### **2.3.2. Trattamento del collo.**

2.3.2.1. Assenza di adenopatie (cNO). Il trattamento del collo clinicamente negativo dipende da vari fattori, quali la sede del tumore primitivo, la possibilità di uno stretto controllo clinico (anche mensile/bimestrale nel primo/secondo anno dalla diagnosi), e la modalità terapeutica utilizzata per trattare il tumore primitivo.

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

In tutti gli altri casi 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), impiegando la chirurgia o la RT esterna: la chirurgia (svuotamento funzionale o selettivo) viene generalmente preferita se il T è trattato con intervento che richieda una via di accesso transcervicale (interventi in monoblocco) oppure se è stata impiegata la BRT; viene invece utilizzata la RT esterna se questa modalità viene impiegata anche per il trattamento di T (come modalità primaria o a seguito di un intervento chirurgico transorale).

2.3.2.2. Presenza di adenopatie. In presenza di adenopatie si impone un trattamento curativo del collo, comprendendo generalmente i livelli I-V. Se il T è operabile in monoblocco con N può essere impiegata la chirurgia, eventualmente

seguita da RT postoperatoria (in base ai consueti fattori di rischio, vedi paragrafo 1.7.), oppure la RT esterna (possibilmente associata a chemioterapia concomitante).

#### **2.4 Note di tecnica radioterapica.**

Come già accennato, tra le neoplasie del distretto cervico-cefalico sono soprattutto quelle del cavo orale che trovano frequente indicazione alla BRT interstiziale, in ragione della loro accessibilità alle manovre manuali relative al posizionamento dei preparati radioattivi. La BRT a basso (LDR) o ad alto (HDR) rateo di dose (con sorgenti di Iridio 192) è generalmente applicata alle neoplasie di dimensioni limitate e purché la loro distanza dall'osso mandibolare sia superiore a 0.5 cm.

In tutte le altre situazioni, ovvero neoplasie estese, profondamente infiltranti e/o contigue all'osso, il trattamento radiante può essere realizzato con fasci esterni di fotoni di alta energia o combinando la RT esterna (sul volume ampio precauzionale) e la BRT (come sovradose sul CTV finale). L'irradiazione con fasci esterni comporta però sempre il coinvolgimento nel volume di trattamento di strutture ossee e dentarie.

Nella maggior parte dei casi di carcinoma del cavo orale i volumi da irradiare sono due: un volume ampio iniziale (CTV2), comprendente il GTV primario (o il letto operatorio considerato a rischio) con ampio margine e tutti i livelli linfonodali clinicamente positivi o considerati a rischio, e un volume limitato finale (CTV1), comprendente il GTV primario e gli eventuali GTV linfonodali (o le sedi operate a maggior rischio di ricaduta) con margine adeguato. Il margine da aggiungere al GTV per ottenere il CTV2 è tipicamente asimmetrico: in particolare deve essere particolarmente ampio (anche 2-3 cm) nella lingua mobile, ove sono assenti barriere di tipo anatomico, mentre è più ridotto in corrispondenza di barriere anatomiche quali ad esempio le strutture ossee (in assenza di sospetti di coinvolgimento dell'osso stesso). In caso di coinvolgimento osseo sospetto o certo il CTV2 va esteso a comprendere ampie porzioni del segmento scheletrico interessato. Il margine da aggiungere al GTV per ottenere il CTV1 è generalmente più limitato (1-2 cm).

Tranne che nei (rari) casi in cui i livelli linfonodali non siano considerati a rischio, il CTV iniziale risulta quindi molto ampio, comprendendo oltre alla sede del T anche volumi estesi del collo (mono- o bi-lateralmente in relazione alla lateralità del T). La tecnica convenzionale prevede quindi l'impiego, previa pianificazione 3D, di due campi contrapposti laterali conformati e di un campo anteriore sul collo basso (qualora i livelli III e IV siano a rischio). Sono però utilizzabili tecniche conformazionali più complesse, compresa la IMRT, personalizzate sulla singola presentazione clinica.

Il volume finale, generalmente di dimensioni più ridotte, può essere trattato con varie combinazioni di fasci conformati, non necessariamente coplanari.

Le dosi totali erogate devono essere sufficientemente elevate, dell'ordine di 50-54 Gy per il volume iniziale (precauzionale) e di 70 Gy (GTV in sede) o di 60-66 Gy (trattamenti post-operatori) per il volume finale. Lo standard terapeutico prevede l'adozione di un frazionamento convenzionale, ovvero una frazione al giorno, per cinque giorni alla settimana per sette-otto settimane complessive e continuative. La maggior parte dei trattamenti può essere condotta in regime completamente ambulatoriale. Alla radioterapia si associano effetti collaterali acuti (mucosite, disfagia anche grave) e tardivi (xerostomia, in primo luogo)(vedi paragrafo 1.12.). Le complicanze più comuni sono le alterazioni dentarie, particolarmente gravi (fino all'osteonecrosi mandibolare) quando non si provveda ad un'accurata igiene del cavo orale e toilette dentaria pre- e post-trattamento.

## 2.5. Risultati attesi.

Globalmente il tasso di controllo locale nei carcinomi del cavo orale si attesta intorno al 60-65%. Ovviamente la probabilità di controllo varia a seconda della sede e dell'estensione della malattia, con estremi che vanno dal 95% per i carcinomi T1-T2 del labbro al 10-20% 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 metastasi a distanza dei carcinomi del cavo orale sono rare (<10%), salvo dopo ripetute recidive a vari livelli, mentre la frequenza di manifestazione di secondi tumori primitivi è elevata (dal 15 al 30% dei casi guariti nella sede del primo tumore). Le localizzazioni preferenziali dei secondi tumori sono ancora quelle nel distretto cervico-facciale, e se diagnosticati per tempo essi possono essere trattati con probabilità di successo non lontane da quelle dei primi tumori.

La prognosi globale dei carcinomi del cavo orale è quindi estremamente variabile, non solo perché a casi a lenta evoluzione si affiancano casi in cui la malattia può evolvere in modo molto aggressivo, ma anche perché la probabilità di sopravvivenza a medio e lungo termine è pesantemente condizionata da altri fattori quali l'età mediamente avanzata e le comorbidità associate ai fattori di rischio tipici dei tumori di questo distretto (es. epatopatie da etilismo, pneumopatie da tabagismo).

## 2.5. Follow-up.

Le possibilità reali di recupero delle recidive locali e regionali (circa il 30%) rendono indispensabile un programma di controlli ravvicinati con intervalli che possono oscillare fra 1 e 3 mesi durante i primi 5 anni. Le visite di controllo dovrebbero comprendere l'esame clinico (visita ORL con fibroscopia), un'ecografia

del collo ogni 2-4 mesi per 2 anni, e una radiografia del torace ogni 6-12 mesi. Esami particolari (TC, RM, PET) sono da richiedere solo in casi dubbi o di manifesta ricaduta.

### **Bibliografia essenziale.**

1. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, et al: Interstitial brachithery for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:767-775, 1999
2. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al: Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 112:616-625, 2002
3. Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, et al: Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98:546-552, 2004
4. Lin CS, Jen YM, Cheng MF, et al: Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: an aggressive cancer requiring multimodality treatment. *Head Neck* 28:150-157, 2006
5. Bilde A, von Buchwald C, Johansen J, et al: The Danish national guidelines for treatment of oral squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 45:294-249, 2006
6. Fan K-H, Lin C-H, Kang C-J, et al: Combined-modality treatment for advanced oral tongue squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:453-461, 2007
7. Yao M, Chang K, Funk GF, et al: The failure patterns of oral cavity squamous cell carcinoma after intensity-modulated radiotherapy—The University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1332-1341, 2007

<b>Appendice 1.</b>
---------------------

**Classificazione TNM dei tumori del cavo orale (6<sup>^</sup>ed., 2002)****Tumore primitivo**

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

**Linfonodi regionali**

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

**Raggruppamento in stadi**

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

## 3. CARCINOMA DEL RINOFARINGE

### 3.1. Introduzione.

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

Dal punto di vista epidemiologico la malattia si distingue dai più comuni carcinomi spinocellulari del distretto testa-collo per un picco di incidenza in fasce di età più giovani (< 50 anni), per l'associazione con l'infezione da virus di Epstein-Barr, per l'assenza dei tipici fattori di rischio (etilismo, tabagismo), e per un'elevata incidenza di tipo endemico nel sud-est asiatico.

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

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).

### 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 prescriverli 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 (con FDG) può fornire ulteriori informazioni sull'estensione loco-regionale di malattia, ma il suo impiego non può essere considerato obbligatorio per motivi di farmaco-economia.

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

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

### 3.3. Indicazioni terapeutiche generali.

La radioterapia e' tradizionalmente il trattamento elettivo per i carcinomi del rinofaringe, con potenzialita' curative in tutti gli stadi di malattia (in assenza di metastasi a distanza). La chirurgia, di difficile esecuzione nel trattamento iniziale della lesione primaria, e' attualmente limitata all'asportazione di eventuali residui linfonodali dopo radioterapia, nonche' al salvataggio delle ricadute regionali o, eccezionalmente, locali (in alternativa alla re-irradiazione).

La chemioterapia viene utilizzata nel trattamento degli stadi intermedi e avanzati (T2b-T4, N2-3), preferibilmente in concomitanza alla radioterapia piuttosto che come trattamento di induzione o adiuvante. I farmaci piu' attivi e piu' frequentemente utilizzati sono i derivati del platino nei regimi concomitanti (es. Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane), e le associazioni comprendenti un derivato del platino, il 5-Fluorouracile e un taxano come regimi di induzione.

### 3.4. Note di tecnica radioterapica.

**3.4.1. Definizione del bersaglio.** Devono essere obbligatoriamente definiti almeno due volumi bersaglio: un volume ampio iniziale (dose 50-54 Gy, vedi oltre), e un volume limitato finale ("boost") (dose 70 Gy). La definizione di un volume intermedio (dose 60-66 Gy) e' opzionale, ma consigliabile ad es. in caso di piccoli GTV linfonodali visualizzabili solo radiologicamente oppure in caso di estesi GTV linfonodali in remissione dopo chemioterapia di induzione.

Nel trattamento delle varie presentazioni del carcinoma rinofaringeo il volume iniziale (CTV2) e' sostanzialmente omogeneo: infatti, data la notevole propensione della malattia a estendersi ai linfonodi, e' necessario irradiare a dose precauzionale pressoché tutti i livelli linfonodali del collo; vengono generalmente esclusi, tranne ovviamente nei casi di grossolana positivita' clinica degli stessi o di quelli immediatamente contigui, i livelli I e VI. La maggior parte del volume iniziale (CTV2) e' quindi rappresentata sistematicamente dai livelli linfonodali II-V e dai linfonodi retrofaringei. A questo volume si aggiunge la componente del tumore primario, rappresentata dalla malattia macroscopica (GTV) con margine adeguato (variabile fino a 2 cm in relazione alla presenza di barriere anatomiche e/o di organi critici, e comprendente generalmente le cellule etmoidali posteriori ed il terzo posteriore dei seni mascellari e delle cavita' nasali 1-2 cm).

Il volume finale (CTV1) comprende tutte le localizzazioni di malattia rilevabili clinico-radiologicamente (GTV), con un margine di sicurezza; nei casi NO esso si limiterà quindi al rinofaringe e alle sedi adiacenti eventualmente coinvolte, mentre nei casi N1-3 al volume rinofaringeo si aggiungeranno uno o più volumi linfonodali, che possono essere trattati o meno in continuità con il rinofaringe in relazione alla loro localizzazione. Nel caso sia stata effettuata una chemioterapia di induzione con significativa regressione di malattia il GTV da considerare e' quello pre-chemioterapia.

**3.4.2. Organi a rischio.** I principali organi a rischio da contornare sono i seguenti: tronco encefalico, bulbi oculari, nervi ottici, chiasma ottico, apparati cocleari, midollo spinale, parotidi. In casi selezionati puo' essere consigliabile contornare anche cristallini, ipofisi, lobi temporali, laringe, articolazioni temporo-mandibolari. Le dosi di tolleranza (con frazionamento convenzionale, 2 Gy/die) dei principali organi a rischio a struttura seriale (frazionamento convenzionale) sono le seguenti: tronco encefalico 50-55 Gy, nervi ottici e chiasma ottico 50 Gy, bulbi oculari/retine e midollo spinale 45 Gy; qualora uno di questi organi riceva per una parte del trattamento dosi quotidiane nettamente inferiori ai 2 Gy puo' essere accettata una dose totale complessiva superiore di circa il 10% (es. 49 Gy al midollo di cui 44 Gy somministrati a 2 Gy/die e 5 Gy somministrati in 10 o piu' frazioni successive). Per ciascuna delle due parotidi si fa riferimento ad una dose media di 26-30 Gy.

**3.4.3. Dosi e frazionamento.** La dose totale al volume iniziale (CTV2) e' 50-54 Gy. La dose totale al volume finale (CTV1) e' 70 Gy. Nei casi in cui e' stato definito un terzo volume intermedio (GTV linfonodali molto estesi, GTV linfonodali solo radiologici, GTV primari e/o linfonodali inizialmente estesi ma in remissione dopo chemioterapia) la dose prescritta e' di 60-66 Gy. Il frazionamento e' convenzionale (1 frazione giornaliera da 2 Gy per 5 giorni a settimana).

**3.4.4. Tecnica di trattamento.** L'approccio convenzionale e' rappresentato dalla tecnica shrinking-field a 3 campi (nella versione piu' moderna dei 3 emicampi con isocentro unico- vedi paragrafo 1.11.7.), che prevede una riduzione dei 2 campi laterali a 40-44 Gy e l'introduzione di fasci di elettroni per trattare il collo posteriore (linfonodi spinali). Questa tecnica ha delle limitazioni importanti che sono la scarsa conformazionalità, l'irradiazione delle parotidi a dosi eccedenti la dose di tolleranza di questi organi, le incertezze dosimetriche relative alle giunzioni fotoni-elettroni, e la difficoltà nella copertura del bersaglio nei casi localmente avanzati. Tecniche conformazionali piu' evolute (ad es. la tecnica con 5 campi di fotoni- vedi paragrafo 1.11.7.), impiegano un maggior numero di fasci di fotoni conformati e consentono in varia misura di superare le limitazioni della tecnica convenzionale. La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) può essere considerato il punto di arrivo attuale dell'approccio conformazionale, consentendo ottimi risultati in termini sia di copertura del bersaglio sia di risparmio degli organi critici. Infine, nei casi T1 e T2a puo' essere impiegata la brachiterapia (HDR) per l'irradiazione del CTV finale (boost).

### **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 responsabilità ai trattamenti. Ulteriore fattore di difficoltà è stato l'aggiornamento del TNM nel 1997 (sostanzialmente invariata la più recente edizione del 2002, vedi Appendice), che ha cambiato significativamente alcune definizioni e i raggruppamenti per stadio rispetto all'edizione precedente del 1987. In ogni caso, considerando i dati più recenti della letteratura, è ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza specifica a 5 anni del 70-80% per gli stadi iniziali (stadio I e II) e del 50-60% per gli stadi avanzati (stadio III e IV).

### **3.6. Follow-up.**

Subito dopo la fine del trattamento radiante può essere necessario controllare il paziente a breve termine (es. visite settimanali) per la possibile significativa accentuazione della tossicità acuta. La valutazione della risposta della malattia al trattamento va effettuata non prima dei 2 mesi dal termine dello stesso, e comunque non oltre i 3 mesi. Questi limiti temporali possono essere anticipati in relazione ad alcune situazioni cliniche, ad es. grosse adenopatie in scarsa regressione durante il trattamento. Per la valutazione della risposta è necessario ripetere l'imaging effettuato prima del trattamento ed eseguire una visita ORL con fibre ottiche. La PET può fornire utili informazioni in caso di lesioni residue sospette. In caso di assenza di sospetti di persistenza/recidiva di malattia (remissione clinica completa) il follow-up prosegue con valutazioni ORL ripetute ogni 3 mesi nei primi 2 anni, ogni 4-6 mesi nei 3 anni successivi e ogni 12 mesi dopo il quinto anno. Il follow-up viene personalizzato in caso di sospetto di recidiva loco-regionale o a distanza della malattia.

### **3.7. Re-irradiazione.**

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

**Bibliografia essenziale.**

1. Wei W, Sham JST: Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 365:2041-2054, 2005.
2. Waldrom J, Tin MM, Keller A, et al.: Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 68: 153-61, 2003
3. Palazzi M, Guzzo M, Tomatis S, et al: Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1451-8, 2004.
4. 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* 49:623-632, 2001.
5. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al : Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:12-22, 2002.
6. 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* 60: 1440-1450, 2004.
7. 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.
8. Lee SW, Back GM, Yi BY: Preliminary results of a phase I/II study of simultaneous modulated accelerated radiotherapy for nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 152-160, 2006.
9. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al (MAC-NPC Collaborative Group): Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:47-56, 2006.

<b>Appendice 1.</b>
---------------------

**Classificazione TNM (6a edizione, 2002)****Classificazione del tumore primitivo**

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

**Classificazione dei linfonodi regionali**

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

**Raggruppamento in stadi**

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

## 4. CARCINOMI DELL'OROFARINGE

### 4.1. Introduzione.

I tumori dell'orofaringe sono relativamente frequenti nell'ambito del distretto testa-collo. Si associano generalmente ad una storia di abuso di alcol e di tabacco, che sono fattori predisponenti anche per altri tumori del tratto aereo-digestivo superiore, favorendo quindi un'incidenza non trascurabile di tumori multipli sincroni o metacroni. Del tutto recentemente e' stata dimostrata una correlazione eziopatogenetica fra l'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV) e la comparsa di carcinomi spinocellulari dell'orofaringe, a prognosi relativamente favorevole, in soggetti esenti dai fattori di rischio tradizionali (eta' avanzata, etilismo, tabagismo).

L'orofaringe (o mesofaringe) si trova tra il rinofaringe superiormente, l'ipofaringe inferiormente e la cavità orale anteriormente ed è suddiviso in 4 sottosedi: palato molle (o parete superiore), regione tonsillare (o parete laterale), base della lingua (o parete anteriore) e parete posteriore.

La prima stazione di drenaggio linfatico è rappresentata dai linfonodi giugulodigastrici del livello II, nonché dai linfonodi retrofaringei e dello spazio parafaringeo. La progressione dell'interessamento linfonodale avviene generalmente dall'alto in basso (dal livello II al IV) e raramente viene saltato un livello. Le lesioni che originano dalla linea mediana (base lingua, palato molle, parete posteriore) hanno una significativa tendenza a dare metastasi linfonodali bilaterali. La probabilità di interessamento linfonodale è correlata alla sottosedo anatomica di insorgenza del tumore e allo stadio di T.

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

L'evoluzione locale e' variabile, con crescita infiltrativa e/o ulcerativa prevalente nei carcinomi squamosi della regione tonsillare e delle base linguale, crescita espansiva a lungo asintomatica dei tumori ghiandolari del palato o della lingua. 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, rara nei tumori ghiandolari. La tonsilla rappresenta inoltre la sede d'origine più frequente delle metastasi linfonodali cervicali a primitività inizialmente ignota.

#### **4.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione.**

Gli accertamenti diagnostici da effettuare prima del trattamento sono la visita specialistica ORL, la panendoscopia, la RM con mezzo di contrasto (esame di prima istanza, in alternativa la TC con mezzo di contrasto), la radiografia del torace e l'ecografia epatica.

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

#### **4.3. Indicazioni terapeutiche generali.**

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

##### **4.3.1. Chirurgia.**

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

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

##### **4.3.2. Radioterapia.**

La radioterapia esclusiva è indicata per neoplasie di dimensioni piccole (T1) o intermedie (T2); in questi casi selezionati il controllo locale è equivalente tra chirurgia e radioterapia (80-90%), ma con la RT gli esiti funzionali sono probabilmente migliori. Nelle localizzazioni alla parete posteriore la RT è la terapia di elezione.

Negli stadi piu' avanzati (III-IV) la RT ha un ruolo importante soprattutto in un'ottica di preservazione d'organo, in particolare quindi in tutti i casi in cui l'opzione chirurgica comporterebbe danni funzionali eccessivi (es. laringectomia). In questo contesto, nel tentativo di ottimizzare i risultati oncologici, e' necessario associare alla RT la chemioterapia o un farmaco biologico (vedi paragrafo 1.6.1.) oppure impiegare un frazionamento alterato della dose (vedi paragrafo 1.10.); ancora sperimentale e' la combinazione di questi due approcci.

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

#### **4.4. Note di tecnica radioterapica.**

I carcinomi orofaringei hanno tipicamente una notevole tendenza all'estensione linfonodale, pertanto nella maggior parte dei casi in cui la RT e' la modalita' primaria di trattamento il volume iniziale (CTV2) deve comprendere la maggior parte dei livelli del collo bilaterale (oltre naturalmente al GTV con ampio margine). I livelli da includere nelle singole presentazioni cliniche variano in relazione alla sottosede e allo stadio di T e di N. In presenza di un collo clinicamente negativo e di un basso stadio di T (T1-2 N0) possono essere inclusi in relazione alla sottosede di T, oltre al II e al III livello, il IB (base lingua), i retrofaringei e il V livello (palato molle, parete posteriore), il IV livello (parete posteriore con estensione bassa). In caso di T avanzato (T3-4) e/o collo positivo vanno inclusi nel CTV2 i livelli IB-V e i retrofaringei. Un'eccezione alla regola della bilateralità è rappresentata dalle presentazioni iniziali della parete laterale (T1-2 N0 della tonsilla), nelle quali e' possibile includere nel CTV2 i livelli IB, II e III del solo collo omolaterale.

Il volume finale (CTV1) comprenderà, come di consueto, solo il GTV primario (con margine) e gli eventuali GTV linfonodali; il margine circostante il GTV sarà particolarmente generoso (2-3 cm) nelle lesioni della base linguale e della parete posteriore.

Data l'ampiezza dei volumi iniziali, la tecnica convenzionale (previa pianificazione 3D) e' rappresentata dai due campi laterali contrapposti conformati con un terzo campo anteriore sul collo basso. Nei casi in cui l'irradiazione e' monolaterale possono essere impiegati due campi obliqui ortogonali (wedged pair) o tre campi isocentrici. Per il trattamento del volume finale il numero e la disposizione dei fasci vengono individualizzati in relazione alla sede e alle caratteristiche del volume bersaglio. In considerazione della ampiezza dei volumi da trattare e dalla stretta vicinanza delle parotidi, i carcinomi dell'orofaringe rappresentano una delle indicazioni principali all'impiego di tecniche conformazionali evolute e della IMRT. Con quest'ultima tecnica, in particolare, e' stata dimostrata la possibilita' di ridurre il rischio di xerostomia tardiva permanente pur mantenendo (o incrementando) il controllo loco-regionale.

Le dosi prescritte ai CTV sono quelle consuete per trattamenti con intento curativo e frazionamento convenzionale: 50-54 Gy sul volume iniziale, 70 Gy sul volume finale (60-66 Gy in caso di RT post-operatoria). In casi selezionati (piccole adenopatie riscontrate solo radiologicamente, esteso coinvolgimento linfonodale) può essere introdotto un volume intermedio da trattare con 60-66 Gy. Per quanto riguarda i frazionamenti alterati della dose si rimanda al paragrafo 1.10.

#### **4.5. Risultati attesi.**

In linea generale è possibile affermare che negli stadi iniziali di malattia (T1-2 N0) le possibilità di guarigione con radioterapia convenzionale o chirurgia non demolitiva, 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% a seconda del trattamento eseguito. La riduzione è netta per i casi T4 trattati con la sola radioterapia transcutanea (20%), mentre il controllo locoregionale varia dal 30% al 55% per i casi trattati con chirurgia demolitiva (ma quasi sempre associata a RT postoperatoria).

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

#### **4.6. Follow-up.**

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

alla visita clinica e alla radiografia del torace (ogni 12 mesi), la prescrizione di ulteriori valutazioni radiologiche va individualizzata in relazione alla presenza di eventuali sospetti di persistenza o di recidiva di malattia.

### **Bibliografia essenziale**

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

<b>Appendice 1.</b>
---------------------

**Classificazione TNM dei tumori dell'orofaringe (6<sup>a</sup> ed., 2002)****Tumore primitivo**

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

**Linfonodi regionali**

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

**Raggruppamento in stadi**

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

## 5. CARCINOMI DELL' IPOFARINGE

### 5.1. Introduzione.

La incidenza dei tumori dell'ipofaringe è intorno ai 2 casi/100.000 nel sesso maschile, con rapporto M/F= 5-7:1; si osservano significative differenze geografiche. C'è una chiara correlazione tra insorgenza di tumore ipofaringeo e abuso di tabacco e alcool. E' stata inoltre osservata una correlazione tra il tumore ipofaringeo ad esordio retrocricoideo e alcuni deficit dietetici, in particolare di ferro, come si manifesta nella sindrome di Plummer-Vinson (disfagia, anemia microcitica ipocromica e atrofia della mucosa gastrica).

L'ipofaringe è costituito da 3 sottosedì: i seni piriformi, la parete faringea posteriore e la regione retrocricoidea; si estende dal livello dell'osso ioide fino al limite inferiore della cartilagine cricoidea e abbraccia la laringe che si trova anteriormente e medialmente.

In almeno 3/4 dei casi il tumore origina dai seni piriformi e nel 15-20% dalla parete faringea posteriore, mentre sono rari i tumori della regione retrocricoidea (circa 5% dei casi), prevalenti nel sesso femminile.

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 attraversare 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.

### 5.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione.

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale della malattia è necessario disporre di una valutazione ORL (fibroscopia del distretto faringo-laringeo) e di una TC o di una RM con m.d.c. della regione cervico-facciale. E' ancora da definire il ruolo della PET nella definizione del bersaglio su T ed N. Le lesioni secondarie o primitive sincrone delle vie aereodigestive superiori non sono infrequenti, soprattutto nei casi esposti a fattori di rischio. È quindi consigliabile una valutazione di questi distretti con una endoscopia del digerente superiore ed una radiografia del torace; utili una broncoscopia e una TC del torace nei casi gli esami standard rilevino casi sospetti.

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

### 5.3. Indicazioni terapeutiche generali.

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

Nei tumori più avanzati (T3-4) operabili la chirurgia demolitiva seguita da radioterapia è tradizionalmente il trattamento di prima scelta, ma dati recenti indicano la possibilità di programmi di radio-chemioterapia allo scopo di conservare la laringe con probabilità significative di controllo locale di malattia e quindi di conservazione dell'organo e della funzione. Nelle forme non operabili il trattamento radioterapico, possibilmente associato a chemioterapia, diventa il trattamento di prima scelta.

### 5.4. Note di tecnica radioterapica.

**5.4.1. Seno piriforme.** Il volume iniziale comprende il GTV primitivo (ed eventualmente i linfonodi positivi) con adeguato margine e le regioni linfonodali 2A-B, 3, 4, 5. Nei casi iniziali (T1N0) possono essere escluse le regioni 2A dal volume iniziale. Il volume finale comprende il GTV primario e linfonodale positivo, se presente, con adeguato margine.

**5.4.2. Parete posteriore.** Il volume iniziale comprende il tumore primitivo (GTV) con margini ampi per la tendenza all'estensione longitudinale sottomucosa, e le regioni linfonodali 2A-B, 3, 4, 5 e retrolaterofaringea; nei T4 per coinvolgimento dell'esofago cervicale il volume iniziale comprende anche i linfonodi mediastinici superiori. Il volume finale comprende il GTV (sia primario che eventualmente linfonodale) con margine adeguato (2 cm per il tumore primitivo).

**5.4.3. Regione retrocricoidea.** Il volume iniziale comprende il tumore primitivo (GTV) con margine (2 cm) e le regioni linfonodali 2B, 3 e 4; nei T4 per coinvolgimento dell'esofago cervicale il volume iniziale comprende anche i linfonodi mediastinici superiori. Il volume finale comprende il GTV (sia primario sia eventualmente linfonodale) con margine adeguato (2 cm per il tumore primitivo).

### 5.5. Risultati attesi.

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

In presenza di malattia localmente avanzata (T3-4 e/o N 1-3) la sola radioterapia ottiene risultati nel complesso modesti (controllo loco-regionale inferiore al 40%); un significativo miglioramento si è ottenuto con l'integrazione radio-chemioterapica, che ha offerto risultati analoghi, in termini di sopravvivenza, alla chirurgia demolitiva, con percentuali non trascurabili di conservazione della laringe. Non va dimenticato che in questi tumori la prognosi è condizionata in modo significativo anche dal rischio relativamente elevato di diffusione tumorale extra-regionale e dall'insorgenza di secondi tumori.

### **5.6. Follow-up.**

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

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

### **Bibliografia essenziale.**

1. Lefebvre JL: Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 7:747-755, 2006
2. Lin DT, Cohen SM, Coppit GL, Burkey BB: Squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Otolaryngol Clin North Am* 38:59-74, 2005
3. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88:890-899, 1996.

4. *Urba SG, Moon J, Giri PG, et al: Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a Southwest Oncology Group Trial. J Clin Oncol. 23:88-95, 2005*
5. *Chen SW, Yang SN, Liang JA, et al: Value of computed tomography-based tumor volume as a predictor of outcomes in hypopharyngeal cancer after treatment with definitive radiotherapy. Laryngoscope 116:2012-7, 2006*
6. *Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, et al: Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:1045-50, 2006*
7. *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 64:983-994, 2006*

<b>Appendice 1.</b>
---------------------

**Classificazione TNM dei tumori dell'ipofaringe (6<sup>a</sup> ed., 2002)****Tumore primitivo**

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

**Linfonodi regionali**

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

**Raggruppamento in stadi**

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

## 6. CARCINOMI DELLA LARINGE

### 6.1. Introduzione.

Il carcinoma della laringe costituisce il 2% di tutti i tumori maligni ed è il più frequente tumore del tratto aero-digestivo superiore. Sono stati riconosciuti come fattori di rischio il fumo di sigarette e l'uso intenso della voce per motivi professionali. Il ruolo dell'alcol è meno chiaro, forse implicato nelle forme a localizzazione sopraglottica.

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

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

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

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

I tumori della regione laringo-ipofaringea sono stati oggetto di studi clinici particolarmente importanti negli anni più recenti, nel tentativo di confermare la validità di un approccio terapeutico finalizzato alla conservazione dell'organo e della funzione. Ciò è naturalmente giustificato dal ruolo cruciale che questa

regione anatomica svolge nel contesto della fisiologia e delle vita relazionale dell'uomo, e dagli ormai noti effetti negativi della chirurgia demolitiva (laringectomia totale) sulla qualità di vita del paziente. Come risultato di questo intenso sforzo di ricerca clinica, l'atteggiamento terapeutico nei confronti dei tumori della laringe è oggi dominato dalle terapie conservative: negli stadi iniziali la scelta è fra la radioterapia e la chirurgia conservativa (laser, laringectomie parziali); nelle forme localmente avanzate si è andata diffondendo la politica di proporre un trattamento radio-chemioterapico, come alternativa allo standard classico rappresentato dalla chirurgia demolitiva, che diventa in questa opzione l'arma di recupero in caso di mancato controllo locale.

Da non trascurare l'osservazione che i pazienti che continuano a fumare anche dopo trattamenti conservativi presentano rischio elevato di ricaduta e sopravvivenza libera da malattia e globale inferiore ai non fumatori. Risultati analoghi sembrano evidenziarsi nei casi di abuso di alcolici.

## **6.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione.**

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

Le lesioni secondarie o primitive sincrone delle vie aereodigestive superiori non sono infrequenti, soprattutto nei casi esposti a fattori di rischio. È quindi consigliabile una valutazione di questi distretti con una endoscopia del digerente superiore ed una radiografia del torace; utili una broncoscopia e una TC del torace nei casi in cui gli esami standard rilevino casi sospetti. Nei pazienti etilisti è utile una valutazione ecografica dell'addome per indagare in modo più approfondito lo stato del parenchima epatico. Ancora da definire l'utilità della TC-PET per la valutazione, in un tempo unico, della lesione primitiva e di quelle secondarie o sincrone.

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

### **6.3. Indicazioni terapeutiche generali.**

Gli stadi iniziali (T1-2) possono essere trattati indifferentemente con la chirurgia o con la RT, ottenendo buoni risultati oncologici e conservando la funzione; nelle forme avanzate invece la chirurgia prevede nella maggior parte dei casi una rimozione completa della laringe, e la radioterapia può pertanto rappresentare una valida alternativa. Frequente è infine l'indicazione alla RT post-operatoria dopo chirurgia demolitiva (vedi anche il paragrafo 1.7.). Ulteriori dettagli sulle diverse opzioni terapeutiche e sui risultati attesi nelle singole presentazioni cliniche sono riportati nel paragrafo successivo.

### **6.4. Note di tecnica radioterapica.**

Il livello di complessità richiesto per l'irradiazione dei tumori laringei è molto variabile; mentre per le lesioni iniziali della glottide può essere accettabile un trattamento con due semplici campi contrapposti od obliqui pianificato con metodica semplificata, nei tumori avanzati con volume bersaglio iniziale molto ampio la tecnica ottimale richiede una pianificazione 3D ed una erogazione della dose con tecnica conformazionale o con IMRT. Quest'ultima tecnica in realtà non trova un'indicazione prioritaria nei tumori laringei, per l'assenza di organi critici strettamente contigui ai volumi bersaglio, e nella maggior parte dei casi approcci conformazionali più tradizionali (tecnica a 3 campi con elettroni, tecnica a 5 campi-vedi paragrafo 1.11.7.) consentono di ottenere distribuzioni di dose adeguate, purché siano basate su una pianificazione 3D ottimale.

Le dosi prescritte sono 50-54 Gy per l'irradiazione dei volumi linfonodali a rischio, 60-66 Gy sulle aree a maggior rischio dopo chirurgia, 66-70 Gy sul GTV laringeo e linfonodale.

**6.4.1 Tumori limitati della laringe sovraglottica (T1-2N0).** I tumori sopraglottici in stadio iniziale possono essere trattati con chirurgia conservativa o con radioterapia esclusiva. Le casistiche non sono uniformi e i risultati sembrano sovrapponibili con controllo locale nei casi T1 variabile dal 90 al 100% e risultati inferiori nei casi T2 (40 - 70%). Nei casi di insuccesso del trattamento radiante è possibile un recupero chirurgico, a volte anche conservativo.

Definizione del bersaglio. Il carcinoma sopraglottico mostra una significativa tendenza alla estensione linfonodale anche negli stadi iniziali di T: pertanto il volume (CTV) iniziale comprende, oltre al GTV, anche le stazioni linfonodali del collo (livelli IIA e III); nei T2 più estesi con coinvolgimento del seno piriforme e della base della lingua può essere opportuno comprendere anche i livelli IB, IIB e IV. Il volume finale è rappresentato dal GTV con adeguato margine.

**6.4.2. Tumori avanzati della laringe sovraglottica (T3-4 N0 e T1-4 N1-3).** I tumori avanzati (localmente e/o regionalmente) della laringe sovraglottica

vengono solitamente trattati con chirurgia (laringectomia totale nei T3-T4) e radioterapia post-operatoria. E' giustificato ricorrere alla radioterapia come trattamento iniziale (possibilmente associata a chemioterapia) e limitare la chirurgia al salvataggio dei fallimenti, in un'ottica di preservazione d'organo. La radioterapia resta inoltre l'unica possibilità terapeutica in caso di inoperabilità per patologie associate, di non resecabilità o di rifiuto della laringectomia da parte del paziente. Nei casi T3-4 N0 si può stimare un tasso di controllo loco-regionale iniziale dopo sola radioterapia del 30-50%, valore che decresce ulteriormente in caso di positività linfonodale.

Definizione del bersaglio. Il volume (CTV) iniziale comprende la lesione primaria (GTV) e la maggior parte dei livelli linfonodali del collo: possono generalmente essere escluse, sempre che l'estensione di T e/o la localizzazione dei linfonodi clinicamente positivi lo consenta, i livelli IA e IB e i linfonodi retrofaringei; il volume finale è invece limitato al GTV primario, laringeo e linfonodale, con adeguato margine.

**6.4.3. Tumori limitati della laringe glottica (Tis-T2 N0).** È ormai accettato che la radioterapia esclusiva ottenga gli stessi risultati terapeutici della chirurgia (cordectomia, emilaringectomia), complessivamente con un migliore esito funzionale (qualità della voce); la radioterapia dovrebbe quindi essere sempre proposta al paziente come alternativa terapeutica. In casi selezionati (volume tumorale relativamente limitato, crescita superficiale) la chirurgia laser garantisce però una probabilità di controllo locale e una qualità di voce paragonabili alla radioterapia, con indubbi vantaggi logistici per il paziente. 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%.

Definizione del bersaglio. Il volume da trattare (CTV) è unico e limitato al GTV con adeguato margine, il che in sostanza equivale alla maggior parte della laringe, senza estensione ai livelli linfonodali. L'unica eccezione a questa raccomandazione può essere rappresentata dai T2 "sfavorevoli", caratterizzati da un volume tumorale consistente e/o dall'ipomobilità cordale. In questi casi il bersaglio iniziale (CTV2) è rappresentato da tutta la laringe e dalle prime stazioni linfonodali (livelli IIA e III); il bersaglio finale (CTV1) è rappresentato dal GTV con adeguato margine.

**6.4.4. Tumori della laringe glottica localmente avanzati (T3-T4 N0).** I dati di letteratura riferiti esclusivamente allo stadio T3 N0 sono scarsi. La probabilità di controllo loco-regionale iniziale con RT esclusiva (escludendo il salvataggio chirurgico) può essere comunque stimata attorno al 50%; la chirurgia di salvataggio consente di ottenere valori di controllo loco-regionale definitivo intorno al 70-80%. Anche per i T4N0 le casistiche pubblicate sono poche, spesso

considerano congiuntamente i T3N0 e i T4N0. Si può stimare genericamente una probabilità di controllo locale iniziale, dopo sola radioterapia, intorno al 20-30%, con valori di controllo definitivo dopo chirurgia di salvataggio del 50%.

**Definizione del bersaglio.** In queste presentazioni il rischio di localizzazioni linfonodali cervicali clinicamente occulte viene ritenuto significativo. Il volume bersaglio iniziale (CTV2) comprende, oltre al GTV laringeo con le eventuali estensioni a strutture extralaringee quali la base lingua o la trachea per i T4, i livelli linfonodali IIA, III, IV e VI. Il volume bersaglio (CTV) finale (boost) è invece rappresentato dal GTV con adeguato margine. Nei casi sottoposti a chirurgia demolitiva, problemi particolari possono derivare dalla presenza del tracheostoma: in generale si ritiene che la regione del tracheostoma sia esposta ad un rischio significativo di ricaduta locale (e debba quindi essere inclusa nel CTV) in caso di estensione sotto-glottica o in caso di coinvolgimento sostanziale dell'ipofaringe da parte del tumore; tale rischio può essere più o meno alto in relazione fra l'altro all'estensione caudale del tumore e all'altezza dello stoma.

**6.4.5. Tumori dell laringe glottica con estensione linfonodale (T1-4 N1-3).** Come già rilevato, il carcinoma glottico ha una scarsa propensione alla diffusione linfonodale, che risulta significativa solo nei casi più avanzati: alla presentazione iniziale sono presenti adenopatie nello 0-2% dei casi T1-T2 e circa nel 30-40% dei casi T3-T4. Il paziente con adenopatie all'esordio ha quindi generalmente una lesione primaria avanzata e viene preferibilmente trattato con chirurgia seguita da radioterapia post-operatoria. In caso non sia possibile procedere con la chirurgia (non resecabilità, inoperabilità per patologia associata oppure rifiuto del paziente) è indicato un trattamento radiante (possibilmente associato a chemioterapia). In casi selezionati (T3 N1-2) è possibile perseguire una strategia di preservazione d'organo con chemioradioterapia (sequenziale o concomitante) ed eventuale chirurgia su residuo linfonodale (riservando la laringectomia ai fallimenti locali).

**Definizione del bersaglio.** Il volume iniziale (CTV2) comprende il GTV primario (che può includere nei T4 anche strutture extralaringee quali la base lingua o la trachea, coinvolte per contiguità) con adeguato margine, e tutti o la maggior parte dei livelli linfonodali del collo, con variazioni dettate dall'estensione dell'interessamento linfonodale: il livello IA viene incluso solo in caso di positività sotto mandibolare (IB); il livello V solo in caso di positività giugulare (livelli II-III) omolaterale; il livello IV vanno generalmente incluso in ogni caso. Il volume finale (CTV1) è rappresentato dal GTV primario e dal/dai GTV linfonodale/i, con adeguato margine.

**6.4.6. Tumori della laringe sottoglottica.** I tumori della laringe sottoglottica sono rari; la radioterapia è generalmente indicata negli stadi iniziali (T1-T2) mentre in quelli avanzati è preferibile ricorrere all'associazione chirurgia-

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

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

### **6.5. Follow-up.**

Il follow-up dei pazienti trattati per un tumore della laringe e' particolarmente critico, soprattutto nei primi due anni successivi alla cura, per il rischio significativo di fallimenti loco-regionali e per la concreta possibilità di trattamenti di salvataggio con intento curativo. Questa problematica ha acquisito di recente una ulteriore rilevanza e complessità con l'introduzione in clinica dei trattamenti integrati (radiochemioterapia) di prima istanza. L'obiettivo del follow-up in questi pazienti e' quello consueto di diagnosticare con il massimo anticipo possibile la persistenza o la recidiva locale della malattia, per consentire un trattamento di salvataggio. In alcuni casi di fallimento (es. tumori limitati trattati con sola RT) e' possibile un recupero con chirurgia conservativa (laser, laringectomia parziale), mentre in altri (es. tumori avanzati trattati con RT-CT) la chirurgia demolitiva e' inevitabile. La difficoltà principale, specie nei casi di tumore avanzato trattato con terapia integrata, e' la distinzione fra gli esiti terapeutici e la persistenza/recidiva di malattia.

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

## Bibliografia essenziale.

1. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 24:3693-3704, 2006
2. Lefebvre JL: Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 7:747-755, 2006
3. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 324:1685-1690, 1991
4. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349: 2091-2098, 2003
5. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, et al: Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1002-1012, 2006
6. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al: Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 100:1786-1792, 2004
7. Cellai E, Frata P, Magrini SM, et al: Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1378-1386, 2005
8. Frata P, Cellai E, Magrini SM, et al: Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1387-1394, 2005
9. Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, et al: Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115:581-586, 2006
10. Clark CH, Bidmead AM, Mubata CD, et al. Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx. *Radiother Oncol* 70:189-198, 2004
11. Hinerman RW, Morris CG, Amdur RJ, et al: Surgery and postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx. *Am J Clin Oncol* 29:613-621, 2006

<b>Appendice 1.</b>
---------------------

**Classificazione TNM dei tumori della laringe (6<sup>a</sup> ed., 2002)****Regione sovraglottica**

Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore limitato a una sola sottosedede della sovraglottide, con mobilità normale delle corde vocali
T2	Il tumore invade più di una delle sottosededi adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (per esempio base lingua, vallecchia, parete mediale seno piriforme) senza fissazione della laringe
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di una qualsiasi delle seguenti strutture: area postcricoidale, tessuti pre-epiglottici, spazio paraglottico e/o con minima erosione della cartilagine tiroidea (per esempio, versante interno)
T4	Estensione extralaringea
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti oltre la laringe, per esempio, nella trachea, nei tessuti molli del collo inclusa la muscolatura profonda/estrinseca della lingua (genioglosso, ioglosso, glossopalatino e stiloglosso), nei muscoli infraioidei, nella tiroide, nell'esofago
T4b	Tumore che invade lo spazio prevertebrale, le strutture del mediastino o ingloba l'arteria carotide.

**Glottide**

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

**Regione sottoglottica**

T1	Tumore limitato alla sottoglottide
T2	Il tumore si estende a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale o compromessa
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali
T4	Estensione extralaringea

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

### **Linfonodi regionali**

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

### **Raggruppamento in stadi**

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

## **7. CARCINOMI DELLE CAVITA' NASALI E DEI SENI PARANASALI**

### **7.1. Introduzione.**

Con la dizione "carcinomi delle cavita' 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.

Dal punto di vista della classificazione istologica questo gruppo di neoplasie si differenzia dai più comuni tumori del distretto testa-collo (faringe, laringe, cavo orale) per la significativa frequenza di tipi istologici diversi dal carcinoma spinocellulare: ciò è facilmente spiegabile per la non rara origine di queste lesioni dalle ghiandole salivari minori piuttosto che dall'epitelio squamoso. In ordine decrescente di frequenza, i principali tipi istologici sono il carcinoma spinocellulare, l'adenocarcinoma, il carcinoma adenoido-cistico, il carcinoma NAS, il carcinoma indifferenziato e il carcinoma mucoepidermoidale.

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

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

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale di malattia è indispensabile disporre dell'esito di una recente visita ORL con fibroendoscopia, nonché di una RM e/o di una TC recenti che studino adeguatamente il massiccio facciale, la base cranica e il collo. Lo studio dei linfonodi del collo può essere utilmente integrato con l'ecografia. La visita clinica e la radiografia del torace sono generalmente sufficienti per escludere localizzazioni a distanza.

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

### **7.3. Indicazioni terapeutiche generali.**

La chirurgia è tradizionalmente il trattamento elettivo per le neoplasie delle cavita' nasali e dei seni paranasali. La radioterapia può però giocare un ruolo importante nella gestione di questo gruppo di tumori: nelle istologie radioresponsive (es. carcinoma indifferenziato) può rappresentare infatti una valida alternativa alla

chirurgia; nei casi operati, in presenza di fattori di rischio per la ricaduta loco-regionale (ad es. la sede etmoidale), è un efficace trattamento post-operatorio; nei pazienti inoperabili per co-morbidità e nei casi non resecabili è un trattamento valido in un'ottica non solo palliativa ma anche potenzialmente curativa. 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", di tumore localmente avanzato (T3 e T4), di estensione extracapsulare delle metastasi linfonodali, di localizzazioni linfonodali multiple. Nel caso delle neoplasie etmoidali la radioterapia è sempre indicata dopo la chirurgia in virtù di un rischio di recidiva locale particolarmente alto.

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

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

**7.4.1. Definizione del bersaglio.** I volumi bersaglio vanno definiti su scansioni TC acquisite specificamente per lo studio del piano di cura. L'impiego del mezzo di contrasto endovenoso, per quanto potenzialmente utile, non è da considerarsi indispensabile. Il passo e lo spessore delle scansioni TC devono essere comprese fra 3 e 5 mm a livello del GTV e fra 5 e 10 mm al di fuori del GTV. Lo studio TC deve comprendere con ampi margini i volumi bersaglio.

Nelle lesioni in stadio iniziale il volume bersaglio (CTV) comprende solo la malattia macroscopica (GTV) o il letto operatorio con margine adeguato, che può essere asimmetrico per la presenza di barriere anatomiche o di organi critici circostanti. Possono essere eventualmente distinti un CTV iniziale, costituito dal GTV (o dal letto operatorio) con un margine più ampio (es. 2-3 cm), e un CTV finale costituito dal GTV con un margine più limitato (es. 1-2 cm). Nel carcinoma adenoido-cistico, per la spiccata tendenza della malattia a estendersi lungo le guaine nervose, è consigliabile includere nel CTV il decorso dei principali tronchi nervosi potenzialmente coinvolti fino alla loro emergenza in corrispondenza della base cranica.

Nei casi localmente avanzati, con estensione a strutture anatomiche dotate di ricco drenaggio linfatico (es. cavo orale, rinofaringe), oppure in presenza di tipi istologici selezionati (es. carcinoma indifferenziato), è opportuno definire un CTV iniziale, comprendente oltre al GTV con margine ampio alcune regioni linfonodali del collo (eventualmente solo omolaterali), e un CTV finale limitato al GTV con margine ridotto. Ad esempio, in caso di neoplasia avanzata della cavità nasale o del seno mascellare i livelli linfonodali a maggior rischio di coinvolgimento subclinico sono generalmente l'1B (sottomandibolare) e il 2A (giugolare alto) omolaterali alla

lesione; in caso di tumore avanzato dell'etmoide con estensione al rinofaringe i livelli più a rischio sono il 2 (giugulare alto) e il 5 (spinale) bilaterali. L'inclusione dei livelli del collo clinicamente negativi può essere anche più estensiva in presenza di istologie poco differenziate o indifferenziate.

Nei casi con coinvolgimento clinico o patologico dei linfonodi del collo l'irradiazione del collo è ovviamente obbligatoria, e l'inclusione dei vari livelli linfonodali va decisa in relazione ai dati clinico-patologici; in casi estremi tutto il collo va incluso nel CTV iniziale, mentre nel CTV finale vanno inclusi solo i livelli clinicamente o patologicamente positivi. In casi selezionati, infine, può essere consigliabile definire un terzo volume bersaglio intermedio, comprendente ad esempio i livelli linfonodali positivi solo radiologicamente e quindi con GTV molto piccoli, oppure quelli negativi ma ritenuti più a rischio di ricaduta regionale.

**7.4.2. Organi a rischio.** Gli organi a rischio da considerare sono quelli consueti del distretto testa-collo: strutture ottiche (retina, nervi ottici, cristallino, chiasma, bulbo oculare), midollo spinale, tronco encefalico, encefalo, apparati cocleari, ipofisi, parotidi, laringe, articolazioni temporo-mandibolari.

**7.4.3. Dosi e frazionamento.** In caso di unico volume, la dose da erogare è di 70 Gy se è presente malattia clinica (GTV), 60-66 Gy se il GTV è stato rimosso chirurgicamente e sono presenti fattori di rischio elevato per la ricaduta locale (es. stadio di T avanzato, margini positivi, sede etmoidale). In caso di doppio volume, la dose da erogare al volume iniziale più ampio è di 50-54 Gy (dose precauzionale, ad es. al collo clinicamente negativo oppure al GTV espanso con un margine ampio), mentre la dose da erogare al volume finale è di 70 Gy (GTV in sede) o di 60-66 Gy (GTV asportato chirurgicamente). Nei casi in cui è stato definito un terzo volume intermedio (vedi sopra) la dose prescritta è di 60 Gy.

**7.4.4. Tecnica di trattamento.** Per la relativa limitatezza dei volumi bersaglio e per la vicinanza di organi critici cruciali (strutture ottiche, tronco encefalico), i tumori dei seni paranasali si prestano fortemente all'impiego di tecniche conformazionali e della IMRT. Le tecniche più convenzionali prevedono l'impiego di una coppia di campi ortogonali ("wedged pair") per i tumori mascellari e l'uso di 3 campi (uno anteriore maggiormente pesato e due laterali per rinforzare la dose in profondità) per i tumori etmoidali. Qualsiasi tecnica più complessa e quindi a maggior grado di conformazionalità è però fortemente consigliabile qualora sia in grado di ottenere una maggiore copertura del bersaglio mantenendo la dose agli organi critici al di sotto dei limiti di tolleranza.

Nei casi in cui il volume bersaglio sia più ampio, ad esempio nei casi in cui le regioni linfonodali bilaterale siano incluse nel CTV, la tecnica convenzionale è quella dei campi laterali contrapposti con impiego sequenziale di fotoni ed elettroni per rispettare la dose di tolleranza del midollo spinale.

**7.5. Risultati attesi della RT.** 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 e' stimabile complessivamente intorno al 50% dopo chirurgia e radioterapia post-operatoria.

### **7.6. Follow-up.**

Subito dopo la fine del trattamento radiante puo' essere necessario controllare il paziente a breve termine (es. visite settimanali) per la possibile significativa accentuazione della tossicità acuta. Il primo controllo clinico completo, e in particolare la valutazione della risposta in caso di trattamento per malattia in atto, va effettuata non prima dei 2 mesi dal termine della terapia, e comunque non oltre i 3 mesi, ripetendo la visita clinica e l'imaging effettuato prima del trattamento. In assenza di sospetti di persistenza/recidiva di malattia (remissione clinica completa) il follow-up prosegue con visite cliniche ripetute ogni 3 mesi nei primi 2 anni, ogni 4-6 mesi nei 3 anni successivi e ogni 12 mesi dopo il quinto anno. Il follow-up viene personalizzato con prescrizione di esami strumentali in caso di sospetto di recidiva loco-regionale o distante della malattia.

### **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* 14:67-72, 2006.
2. Daly ME, Chen AM, Bucci MK, et al: Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:151-7, 2007.
3. Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al: Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting-the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:691-702, 2007.
4. Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, et al: Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: A single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Nov 23; [Epub ahead of print]
5. Uchida D, Shirato H, Onimaru R, et al: Long-term results of ethmoid squamous cell or undifferentiated carcinoma treated with radiotherapy with or without surgery. *Cancer J* 11:152-6, 2005.
6. Mock U, George D, Bogner J, et al: Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:147-154, 2004.
7. Magrini SM, Nicolai P, Somensari A, et al: Which role for radiation therapy in ethmoid cancer? A retrospective analysis of 84 cases from a single institution. *Tumori* 90:573-8, 2004.

<b>Appendice</b>
------------------

## **Classificazione TNM dei tumori delle cavità nasali e dei seni paranasali (6a edizione, 2002)**

### **Seno mascellare**

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

### **Cavità nasali e seno etmoidale**

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

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

### **Linfonodi regionali**

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

### **Raggruppamento in stadi**

stadio I: T1 N0

stadio II: T2 N0

stadio III: T3 N0, T1-3 N1

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

stadio IVB: T4b ogniN, ogniT N3

stadio IVC: M1

## 8. CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

### 8.1. Introduzione.

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

I tumori delle ghiandole salivari sono caratterizzati da un'estrema eterogeneità istologica; la classificazione più usata è quella della "World Health Organization" (WHO 1991) che distingue i tumori della ghiandole salivari in lesioni simil tumorali, tumori benigni e tumori maligni (vedi Appendice). I tumori maligni possono, a loro volta, essere suddivisi in base al grading ed essere quindi considerati come carcinomi a basso, intermedio o alto grado di malignità. I tumori maligni di più comune riscontro in clinica sono il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma adenoido-cistico, il carcinoma a cellule aciniche, l'adenocarcinoma (non altrimenti specificato) e il carcinoma spinocellulare (per il quale però deve essere esclusa la possibilità di secondarismo da un carcinoma cutaneo); meno frequenti sono il carcinoma ex-adenoma pleomorfo, il carcinoma duttale, l'adenocarcinoma polimorfo a basso grado di malignità e il carcinoma mio-epiteliale.

Il grado di malignità rappresenta un importante elemento di valutazione ai fini della definizione prognostica e della programmazione terapeutica. Ai fini dell'attribuzione del grado istologico, non esistono criteri univoci per tutti i carcinomi salivari. Ferma restando la suddivisione in tre gradi (I-II-III), per alcuni carcinomi la sola definizione dell'isotipo implica l'attribuzione del grado, in virtù del peculiare comportamento biologico di tali isotipi, come di seguito riportato:

Grado I : carcinoma acinico, carcinoma a cellule basali, adenocarcinoma polimorfo a basso grado di malignità;

Grado II : carcinoma epimioepiteliale, carcinoma mucinoso, carcinoma sebaceo, cistoadenocarcinoma, carcinoma mioepiteliale (mioepitelioma maligno);

Grado III : carcinoma squamocellulare, carcinoma oncocitario, carcinoma duttale, carcinoma adenosquamoso, carcinoma ex adenoma pleomorfo.

A differenza degli isotipi precedentemente menzionati, i carcinomi mucoepidermoide ed adenoido-cistico vengono distinti ciascuno in 3 differenti gradi

di aggressività biologica, in relazione alla valutazione di peculiari parametri istomorfolologici.

I fattori prognostici più rilevanti sono: lo stadio, l'istotipo (le neoplasie a prognosi migliore sono il carcinoma a cellule aciniche e il carcinoma mucoepidermoide a basso grado), il Grading, la sede di insorgenza (i tumori insorti nella ghiandola parotide hanno una prognosi migliore), l'età > 60 anni, 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 maggiori 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%. 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 in particolare ai tumori maligni della parotide.

### **8.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione.**

L'ecografia rappresenta oggi l'esame di scelta per il primo inquadramento diagnostico. 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 ecografia, eseguito da "mani esperte", ha una sensibilità nel rilevare un tumore maligno dell'87-94% e una specificità del 75 - 100%. TC e RM forniscono importanti informazioni riguardo alle dimensioni del nodulo, alla presenza o meno di infiltrazione nei tessuti adiacenti e all'invasione vascolare o perineurale. La TC permette di identificare più agevolmente l'infiltrazione dell'osso temporale o della mandibola; la RM consente di visualizzare l'infiltrazione dei tessuti molli oppure perineurale e l'estensione intracranica.

### **8.3. Indicazioni terapeutiche generali.**

La chirurgia rappresenta l'opzione terapeutica primaria e in base allo stadio e al grado si procederà ad una parotidectomia superficiale o totale con conservazione

(se fattibile) del nervo facciale. Nei tumori in stadio iniziale (T1-T2) e a basso grado è indicata una parotidectomia superficiale o totale con preservazione del nervo facciale; nei tumori ad alto grado o profondi è indicata una parotidectomia totale con preservazione del nervo facciale. Il nervo facciale va preservato tutte le volte 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.

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 nel 48% dei pazienti con collo clinicamente negativo. Dimensioni di T e Grado istologico sono i fattori di rischio potenzialmente correlati alla presenza di metastasi linfonodali occulte: uno svuotamento linfonodale selettivo sopraomioideo o un trattamento radioterapico sull'emicollo omolaterale dovrebbe essere eseguito in caso di tumori ad alto grado o di tumori con diametro superiore o uguale a 4 cm. e di basso grado.

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

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

Pertanto, le lesioni iniziali (T1 - T2) e a basso grado sono trattate in modo adeguato con la sola chirurgia, con l'eccezione del carcinoma adenoideo-cistico; data l'estrema propensione di questo tumore alla diffusione perineurale vari autori raccomandano infatti l'impiego della RT post-operatoria in modo routinario (senza far riferimento allo stadio e allo stato dei margini chirurgici); altri autori ritengono invece adeguata la chirurgia esclusiva nei tumori in stadio T1 operati radicalmente (R0).

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

#### **8.4. Note di tecnica radioterapica.**

**8.4.1. Radioterapia post-operatoria.** Il volume bersaglio, rappresentato dalla regione parotidea (ed eventualmente dall'emicollo omolaterale), dovrebbe

essere irradiato, previa acquisizione di scansioni TC dello spessore di 3-5-mm, con tecnica conformazionale (è ovviamente da evitare l'irradiazione della parotide controlaterale) usando fotoni da 4-6 MV o fotoni più elettroni.

Le dosi totali da prescrivere (con frazionamento convenzionale) sono le seguenti: sulla sede primaria, 50-60 Gy in caso di tumori a rischio basso o medio (R0), 66 Gy in caso di alto rischio (residuo microscopico, R1). Sulle regioni linfonodali (emicollo omolaterale: livelli II e III in tutti i casi, livelli IV e V in casi selezionati), 50 Gy a titolo precauzionale nei pazienti NO ma con tumore ad alto rischio o con tumore a basso rischio ma di dimensioni superiori a 4 cm. Nei pazienti pN+ a seconda dei fattori di rischio l'emicollo può essere irradiato con una dose variabile tra 50 e 60-66 Gy.

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

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

**8.4.3. Organi a rischio e tossicità attese.** La fibrosi dei muscoli massetere e pterigoideo può indurre la comparsa di trisma; l'articolazione temporo mandibolare riceve quasi sempre una dose elevata, ma raramente va incontro ad anchilosi sintomatica. Le strutture acustiche omolaterali sono quasi sempre comprese nel campo d'irradiazione e, per tale motivo, non sono infrequenti danni acuti e tardivi quali otite esterna e media e ipoacusia anche significativa. Non sono mai stati documentati danni radioindotti al nervo facciale anche se non si può escludere che il nervo possa andare incontro ad un danno tardivo radioindotto. Raramente sono state osservate le seguenti sequele tardive: danno al tronco encefalico, necrosi del lobo temporale, osteoradionecrosi del canale acustico

esterno o della mandibola. Per dosi oscillanti tra i 60-70 Gy vengono riportati casi di sindrome di Menière.

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

### **8.6. Follow-up.**

Dato che più del 20% delle ricadute compaiono dopo 5 anni e più raramente dopo 10-20 anni, i pazienti con carcinoma della parotide devono essere seguiti per molti anni. Nei primi 3 anni controllo clinico ogni 2-3 mesi, quindi ogni 6-12 mesi, associato, specialmente nel periodo immediatamente successivo alla fine della terapia, a valutazione radiologica con ecografia e/o TC o RM (in casi selezionati). È indicato richiedere una radiografia del torace di controllo una volta all'anno.

### **Bibliografia essenziale.**

1. Seifert G, Sobin LH: The WHO classification of Salivary Gland tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 70:379, 1992.
2. Hocwald E, et al: Prognostic factors in major salivary gland cancer. *Laryngoscope* 111:1434, 2001.
3. Armstrong JG, et al: The indication for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 69:615, 1992.
4. Zbaren P, et al: Carcinoma of the parotid gland. *Am J Surg* 186:57, 2003.
5. Terhaard CHJ, et al: The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:103, 2005.
6. Terhaard CHJ, et al: Salivary gland carcinoma: independent prognostic factor for locoregional control, distant metastases and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 26:681, 2004.
7. Garden AS, et al: Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:79, 1997.
8. Garney TA, et al: Adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands treated with surgery and radiation. *Laryngoscope* 115:1278, 2005.
9. Silverman DA, et al: Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 114:1194, 2004.
10. Laramore GE, et al: Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:235, 1993.

<b>Appendice 1</b>
--------------------

**1. Classificazione istologica dei tumori salivari secondo WHO (Seifert e Sobin 1991).**

<p><b>1. Lesioni simil-tumorali</b>  Sialadenosi  Oncocitosi  Sialometaplasia necrotizzante  Cisti salivari  Sialadenite cronica sclerosante  ( tumore di Kuttner)  Lesione linfoepiteliale benigna  (sialadenite mioepiteliale)  Iperplasia linfoide cistica in AIDS</p> <p><b>2. Tumori benigni</b>  Adenoma pleomorfo  Mioepitelioma  Adenoma a cellule basali  Adenoma canalicolare  Cistoadenoma (benigno)  Cistoadenoma papillifero  Cistoadenoma mucinoso  Tumore di Warthin  ( adenolinfoma)  Oncocitoma  Papilloma duttale  Papilloma duttale invertito  Papilloma intraduttale  Sialadenoma papillifero  Adenoma sebaceo</p>	<p><b>3. Tumori maligni</b></p> <p><b>3.1. Carcinomi</b>  Carcinoma a cellule aciniche  Carcinoma mucoepidermoide  Carcinoma adenoide-cistico  Carcinoma polimorfo a basso grado di malignità  Carcinoma epi-mioepiteliale  Mioepitelioma maligno  ( cs. mioepiteliale)  Carcinoma a cellule basali  Cistoadenocarcinoma Papillifero/Mucinoso  Oncocitoma maligno (ca. oncocitario)  Carcinoma in adenoma pleomorfo  Carcinoma duttale  Carcinoma sebaceo  Adenocarcinoma  Carcinoma squamocellulare  Carcinoma a piccole cellule  Carcinoma indifferenziato  Altri carcinomi</p> <p><b>3.2. Neoplasie non-epiteliali</b>  Linfomi  Neoplasie secondarie  Neoplasie inclassificabili</p>
--	--

<b>Appendice 2</b>
--------------------

**Classificazione TNM dei carcinomi delle ghiandole salivari maggiori (6a edizione, 2002)**

**Tumore primitivo**

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

**Linfonodi regionali**

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

**Raggruppamento in stadi**

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

## 9. METASTASI LINFONODALI DEL COLLO A SEDE PRIMITIVA IGNOTA

### 9.1. Introduzione.

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

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

### 9.2. Inquadramento clinico del paziente e stadiazione.

I pazienti che si presentano con metastasi linfonodali al collo sono generalmente di mezza età e con alle spalle abitudini per fumo ed alcool. Il primo accertamento diagnostico ha per obiettivo l'accertamento istologico della lesione: in prima istanza si può eseguire una agobiopsia con ago sottile (FNAB), ma in caso di inadeguatezza di questa procedura occorre procedere a manovre più invasive. A questo proposito va precisato che la biopsia linfonodale a cielo aperto è da evitare per le note problematiche relative all'alterazione del drenaggio linfatico cervicale e per le implicazioni terapeutiche e prognostiche conseguenti all'eventuale "inseminamento" di cellule tumorali nel campo operatorio. Quindi deve essere effettuata la escissione completa dell'adenopatia.

In seguito all'accertamento istologico effettuato sulla adenopatia clinica, è indispensabile ripetere un esame clinico particolarmente meticoloso di tutti i distretti cervico-cefalici con fibroscopia, biopsiando tutte le aree sospette; nel

caso di obiettività endoscopica negativa è raccomandata l'esecuzione di biopsie "random" a livello rinofaringeo, orofaringeo (soprattutto alla tonsilla e alla base lingua) e del seno piriforme omolaterale. Si raccomanda anche un attento esame della cute e degli annessi cutanei di tutta la regione cervico-cefalica.

La TC cervico-cefalica consente in alcuni casi di scoprire la neoplasia primitiva e per migliorare la accuratezza diagnostica si può associare la RM e una tonsillectomia diagnostica. Nei casi in cui sia indicato estendere la ricerca al di fuori del distretto testa-collo e' consigliabile ricorrere alla TC o alla PET total-body, associando eventualmente la broncoscopia e la esofagoscopia in casi selezionati.

### 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 le istologie più frequenti:

- 1) carcinoma spinocellulare ben differenziato o moderatamente differenziato: biopsia escissionale o dissezione linfonodale del collo (livelli I-V) seguita da radioterapia;
- 2) carcinoma scarsamente differenziato o indifferenziato: biopsia escissionale o dissezione linfonodale del collo seguita da radioterapia, o in alternativa radioterapia o radio-chemioterapia (riservando la chirurgia all'eventuale salvataggio).
- 3) adenocarcinoma : biopsia escissionale o dissezione linfonodale del collo (da valutare l'ipotesi di una parotidectomia) seguita da radioterapia sul collo e/o sulla loggia parotidea;

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

Da un punto di vista piu' 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 primitivita' nota. In particolare, se lo stadio e' favorevole (N1, N2a senza estensione extracapsulare) la RT post-operatoria puo' eventualmente essere omessa, mentre in presenza di stadio avanzato di N (es. N2b-N3, esetnsione extracapsulare) la RT e' obbligatoria e puo' anche essere presa in considerazione l'associazione con la CT concomitante.

Il principale nodo decisionale resta pero' l'estensione del volume bersaglio: in pratica la scelta e' 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.

Per i pazienti che presentano metastasi ai livelli IV e VB è ragionevole ipotizzare la presenza di una neoplasia polmonare, per cui è opportuno (come descritto in precedenza) effettuare tutte le indagini utili ad evidenziarla. Nel caso non si riesca a trovare la neoplasia primitiva ad di sotto della clavicola questi pazienti verranno curati come se avessero una neoplasia cervico-cefalica pur sapendo che la prognosi è generalmente infausta in tempi brevi.

#### **9.4. Note di tecnica radioterapica.**

L'irradiazione estensiva del collo bilaterale e dell'asse faringeo è la tecnica radioterapica più frequentemente descritta in letteratura e che consente le migliori probabilità di controllo locale e regionale di malattia. Questo aspetto favorevole e' però controbilanciato dalla maggiore tossicità acuta (mucosite e relative conseguenze) e tardiva (xerostomia), e dalle difficoltà di una eventuale re-irradiazione in caso di comparsa della lesione primaria.

E' facilmente comprensibile che a seconda del volume bersaglio si debbano adottare tecniche diverse. Se si deve trattare in contemporanea l'asse faringeo ed il collo bilateralmente la scelta sarà quella di adottare tecniche conformazionali 3D ( a 3 o 5 campi per esempio) oppure una IMRT che trova elettive indicazioni per pazienti giovani con metastasi linfonodali prossimali (livelli I-III ,VA).

Per quanto concerne la dose da somministrare (con frazionamento convenzionale), se si tratta l'asse faringeo in toto sono raccomandate dosi di 50-60 Gy (in relazione al volume trattato e all'uso eventuale di chemioterapia concomitante); è possibile ipotizzare un boost fino a 64 Gy sulle aree linfonodali a rischio elevato di ricaduta. Le dosi da erogare sul collo possono essere differenziate tra stazioni linfonodali a basso rischio (50 Gy) o ad alto rischio (60-66 Gy). Si ricordi, prudenzialmente, che in caso di biopsia incisionale il livello linfonodale interessato è da considerare ad alto rischio e quindi meritevole di sovradosi.

**9.4.1. Tossicità.** I danni acuti e tardivi in caso di irradiazione estensiva sono quelli consueti associati al trattamento di ampi volumi del distretto testa-collo (vedi paragrafo 1.12.). Come già accennato, l'irradiazione limitata e' invece caratterizzata da una netta diminuzione della tossicità sia acuta che tardiva: qualora si riesca a evitare del tutto l'inclusione delle mucose omolaterali nel volume bersaglio gli unici danni acuti significativi sono infatti quelli cutanei. Le tecniche più evolute, ed in particolare l'IMRT, sono in grado di limitare i danni tardivi dell'irradiazione estensiva a carico delle parotidi (xerostomia), ma la tossicità

acuta resterà comunque significativa essendo le mucose faringee incluse nel volume bersaglio.

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

### 9.6. Follow-up.

Considerando la storia naturale di questa presentazione clinica è opportuno prevedere controlli clinici ravvicinati (ogni 2-3 mesi) per il primo anno e ogni 4-6 mesi dal secondo al quinto anno; controlli annuali successivamente.

Si raccomanda di effettuare una radiografia standard del torace ogni 6 mesi associando un'ecotomografia del collo in toto ed ogni altra indagine che si ritiene necessaria al fine di evidenziare la neoplasia primitiva soprattutto in pazienti con presentazione ai linfonodi distali del collo.

### Bibliografia essenziale.

1. Jones AS, et al: Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 72: 1756, 1993.
2. Weir L, et al: Radiation treatment of cervical lymph nodes metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 35:206, 1995.
3. Medini E, et al: The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 21:121, 1998.
4. Grau C, et al: Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 55:121, 2000.
5. Erkal HS, et al: Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:55, 2001.
6. Issing WJ, et al: Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 260:436, 2003.
7. Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R: Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 30:153-164, 2004.