



RACCOMANDAZIONI TUMORI OROFARINGE

Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo

Coordinatori: Mario Airoidi, Franco Pierfrancesca, Paolo Pisani

Comitato Estensore:

Gianluca Averono, Donata Bellis, Laura Berretta, Fulvia Blengio, Nerina Denaro, Gabriele Gallarato, Walter Lerda, Marco Merlano, Francesco Moretto, Lia Rusca

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Averono Gianluca, Beatrice Fabio, Berretta Laura, Blengio Fulvia, Bugni Livia, Crosetti Erika, De Stefani Antonella, Delmastro Elena, Denaro Nerina, Dosdegani Riccardo, Ferrario Silvia, Ferrero Vittorio, Franco Pierfrancesco, Galizia Danilo, Garzaro Massimiliano, Gaspari Fabio, Giacalone Angela, Golisano Graziella, Gorzegno Gabriella, Guglielmetti Ruggero, Lerda Walter, Magnano Mauro, Maioli Paolo, Migazzo Elena, Moretto Francesco, Nassisi Daniela, Pagano Marco, Pazziaia Toni, Pisani Carla, Riva Fabrizio, Rondonotti David, Rosmino Claudia Maria, Russo Lucianna Maria, Sacchetti Gian Mauro, Scotti Antonio, Sorrentino Raffaele, Spada Maria Cristina, Sponghini Andrea Pietro, Vergano Riccardo, Verna Roberta

A cura di:

1. **Epidemiologia e storia naturale (Lerda W., Cuneo – Averono G., Biella)**
2. **Anatomia e inquadramento clinico (Averono G., Biella – Lerda W., Cuneo)**
3. **Ruolo dell'imaging (Gallarato G., Cuneo)**
4. **Aspetti anatomico-patologici (Bellis D., Biella)**
5. **Tumori HPV-correlati (Denaro N, Cuneo - Merlano M., Cuneo)**
6. **TNM – stadiazione (Averono G., Biella – Lerda W., Cuneo)**
7. **Note di tecnica chirurgica (Lerda W., Cuneo – Averono G., Biella)**
8. **Radioterapia (Berretta L., Alessandria - Moretto F., Asti)**
9. **Chemioterapia (Blengio F., Alessandria – Denaro N., Cuneo)**
10. **Strategie terapeutiche generali (Moretto F., Asti – Denaro N., Cuneo – Merlano M., Cuneo)**
11. **Inquadramento/riabilitazione logopedica (Rusca L., Biella)**

1 - EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE (Lerda – Averono)

1.1 Introduzione, epidemiologia

L'orofaringe è, nell'ambito dei tumori testa-collo, una sede di localizzazione frequente di malattia tumorale (circa 15-20% dei tumori delle vie aero-digestive superiori).

Dalla pubblicazione AIRTUM 2019 risulta che, per quanto riguarda la prevalenza, in Italia i pazienti con diagnosi di tumore dell'orofaringe sono circa 6500, la maggior parte nella fascia di età maggiore di 75 anni. Il tasso di prevalenza risulta più alto nel Nord Italia. Circa il 50% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. Dei circa 9300 nuovi casi di tumori delle vie aero-digestive superiori attesi in Italia nel 2019 (escluso naso-seni paranasali e ghiandole salivari), circa 1900 interesseranno l'orofaringe (20,4%); il sesso maschile risulta maggiormente coinvolto con un rapporto di 4:1.

Mentre le altre sedi del distretto cervico-cefalico hanno dimostrato un graduale decremento nell'incidenza globale di malattia, l'orofaringe appare in controtendenza, principalmente a causa all'aumento dei tumori correlati all'infezione da HPV (vedi paragrafo Tumori HPV-correlati).

I tumori dell'orofaringe HPVneg condividono con le altre sedi delle vie aero-digestive superiori, l'associazione con l'abuso di alcol e di tabacco come fattore di rischio; per tale motivo non è infrequente lo sviluppo di neoplasie sincrone o metacrone, da considerare con attenzione nel work up diagnostico di tali malattie. Fumo e alcool rappresentano ciascuno un elemento di rischio indipendente che subisce tuttavia un effetto sinergico nei casi in cui siano entrambi presenti. Considerando poi che solo una parte degli individui HPVneg esposti al fumo e all'abuso di alcool svilupperanno nel tempo il cancro, si può ipotizzare che esistano differenze interindividuali relative alla personale suscettibilità in quasi tutte le fasi della carcinogenesi. I dati più recenti sembrano individuare tale eterogeneità nella diversa capacità di metabolizzare gli agenti cancerogeni, nella riparazione del DNA e nell'instabilità genica.

I dati su altri fattori favorenti lo sviluppo di malattia (ad es. cattiva igiene orale...) o, al contrario, protettivi (ad es. incremento nel consumo di frutta e verdura...) non sono dirimenti.

Dal punto di vista istologico, il carcinoma squamoso (SCC) è di gran lunga l'istotipo più rappresentato (9 casi su 10); in casi più rari ci si può trovare di fronte a tumori ad origine dalle ghiandole salivari minori (adenoido-cistico, mucoepidermoide...), tumori a piccole cellule, sarcomi e, molto rari, melanomi mucosi. La presenza significativa di tessuto di origine linfatica pone in alcune circostanze problematiche di diagnosi differenziale con neoplasie del sistema emolinfopoietico (linfomi).

1.2 Storia naturale

Mentre in passato la base lingua risultava essere la sede più frequentemente coinvolta nell'ambito dei tumori dell'orofaringe, negli ultimi decenni si è assistito a un incremento delle localizzazioni iniziali a livello della loggia tonsillare, in correlazione con l'aumento di incidenza dei tumori HPVpos. Si tratta per lo più di tumori moderatamente o scarsamente differenziati che spesso si presentano già in stadio localmente avanzato al momento della diagnosi.

Come per le neoplasie del rinofaringe, la localizzazione metastatica ai linfonodi regionali è frequente (50-70% alla diagnosi, nel 20-30% dei casi bilaterale) e spesso rappresenta l'unica manifestazione di malattia, tanto che ogni paziente, soprattutto se di età maggiore di 40 anni, che si presenti con una massa latero-cervicale persistente, dovrebbe rivolgersi allo specialista ORL per un accurato esame delle vie aero-digestive superiori e dovrebbe essere indagato in particolar modo a livello delle sottosedie orofaringee.

Nei pazienti in cui non sia possibile individuare il focus primitivo deve essere eseguita una tonsillectomia e una panendoscopia diagnostica con prelievi biotipici multipli, possibilmente mirati sulla base di un'accurato iter diagnostico. Nei casi in cui l'origine non possa essere individuata si dovrebbe comunque considerare l'adenopatia laterocervicale come secondaria a un focus orofaringeo, ed è raccomandata la ricerca di p16/HPV nell'agoaspirato linfonodale.

Soprattutto nei casi HPVpos, la neoplasia è frequentemente caratterizzata da una lesione primitiva piccola, per lo più a crescita esofitica, associata a linfadenopatie rilevanti, spesso con aspetto cistico. I livelli linfonodali maggiormente coinvolti, per lo più in maniera sequenziale e prevedibile, sono quelli dal I al IV.

La localizzazione linfonodale gioca un ruolo drammatico nella prognosi della malattia. I pazienti in stadio iniziale, con una lesione tumorale di dimensioni contenute, senza interessamento di sedi contigue, e assenza di linfadenopatie (stadio I e II) hanno una prognosi relativamente favorevole, pur mantenendo rischi considerevoli di sviluppare un secondo tumore a livello delle vie aerodigestive o in altre sedi (principalmente polmone). Nei casi avanzati, in cui è presente la localizzazione linfonodale (stadi III e IV), si assiste a un netto peggioramento dei tassi di sopravvivenza, che non raggiungono il 50% a 5 anni.

2 - ANATOMIA E INQUADRAMENTO CLINICO (Averono – Lerda)

2.1 Anatomia

L'orofaringe è una struttura muscolomembranosa che riconosce limiti anatomici virtuali in alto (piano orizzontale passante per il palato), in basso (piano orizzontale passante per osso ioide) e in avanti (istmo delle fauci). Posteriormente corrisponde all'arco anteriore della I vertebra e ai corpi della seconda e terza vertebra. Include perciò il palato molle, le tonsille, i solchi amigdaloglossi, la base della lingua con le vallecule glosso-epiglottiche, la faccia linguale dell'epiglottide, le pliche faringoepiglottiche e la parete faringea posteriore compresa tra il rinofaringe e le pliche faringoepiglottiche. Le funzioni dell'orofaringe sono legate alla deglutizione e alla fonazione: mentre il palato molle separa e chiude il rinofaringe durante la deglutizione per prevenire l'inalazione degli alimenti nelle cavità nasali, la base della lingua svolge un'importante funzione di spinta degli ingestivi verso i seni piriformi; entrambi concorrono nella fonazione.

Si tratta di una regione anatomica dotata di una ricca rete linfatica diretta verso i linfonodi laterocervicali. Il drenaggio primario verso tali collettori linfatici è diretto soprattutto ai linfonodi del II livello, ma può interessare anche i linfonodi retrofaringei e parafaringei. Il drenaggio può essere bilaterale, soprattutto in caso di neoplasie oltrepassanti la linea mediana.

I rischi di un coinvolgimento delle stazioni linfonodali dipendono inoltre dal grado di differenziazione e dalla dimensione della massa neoplastica. La malattia può estendersi ai livelli III e IV, mentre i livelli I e V sono interessati solo successivamente e raramente come prima localizzazione in sede laterocervicale.

2.2 Quadro clinico ed esame obiettivo

2.2.1 Sintomatologia

La diagnosi precoce dei carcinomi orofaringei è un fattore essenziale nella prognosi della malattia. Seppur teoricamente agevole (regione esplorabile con accurata visita ORL, pazienti a rischio facilmente identificabili), la tempestività della diagnosi trova un ostacolo significativo nella relativa rarità della malattia e nella scarsa compliance della popolazione a rischio.

A questo si aggiunga che i carcinomi orofaringei tendono a essere relativamente asintomatici nelle fasi iniziali di malattia, che possono durare da alcuni mesi fino a più di un anno.

Come detto, spesso viene posta diagnosi in seguito alla comparsa di una tumefazione laterocervicale indolente.

Quando la massa orofaringea raggiunge dimensioni considerevoli possono comparire sintomi non specifici quali faringodinia e senso di fastidio nella regione coinvolta.

Le neoformazioni della tonsilla o del palato molle sono frequentemente scoperte dal paziente stesso, dal dentista o dal medico curante, mentre le lesioni della base della lingua o della parete faringea non sono agevolmente visualizzabili.

In caso di lesioni voluminose, soprattutto se ulcerate compaiono sintomi specifici quali alito fetido, disfagia dolorosa, sanguinamento ex ore, trisma.

Di grande importanza, al punto da essere talvolta patognomonica, e nonostante tutto comunemente sottovalutata, è la presenza di otalgia riflessa.

Una anchiloglossia è un segno importante di invasione delle strutture muscolari profonde o della radice della lingua, mentre il trisma rappresenta un segno di infiltrazione dei muscoli pterigoidei.

2.2.2 Esame obiettivo

L'esame clinico deve comprendere una anamnesi completa e un esame obiettivo accurato che includa una valutazione diretta della cavità orale e dell'orofaringe, una laringoscopia indiretta per l'indagine della regione orofaringea, della laringe e dell'ipofaringe e, necessariamente, un esame con fibre ottiche.

L'esame fibroscopico è estremamente importante per definire l'estensione superficiale e le caratteristiche della lesione, e per questo è raccomandabile l'associazione con tecniche di bioendoscopia (ad esempio la luce NBI).

Di fondamentale importanza, oltre alla valutazione della motilità linguale (frenage), del velo, e della funzionalità dei nervi cranici V, VII e XII, è la palpazione, necessaria per consentire di stimare lo sviluppo tridimensionale della malattia, valutandone il carattere infiltrativo e la profondità di invasione della neoplasia rispetto alla muscolatura profonda della lingua e/o alla parete faringea.

Ai fini di una corretta stadiazione, nei tumori della parete laterale è importante valutare l'estensione della lesione al rinofaringe e al palato molle, mentre nei tumori della base lingua, la valutazione dell'evoluzione verso la laringe sopraglottica e la necessità di effettuare una biopsia profonda per lo più rendono necessaria un'endoscopia in narcosi.

Di particolare rilevanza è l'accurata ispezione e palpazione delle logge cervicali, poiché, come detto, la comparsa di un'adenopatia rappresenta spesso il sintomo d'esordio dei tumori dell'orofaringe, e non è raro, specie nei tumori HPV-correlati, che a una lesione tumorale piccola possano essere associate una o più linfadenomegalie voluminose e/o conglomerate.

3 - RUOLO DELL'IMAGING (Gallarato)

L'imaging è parte integrante nella diagnosi e nella stadiazione loco-regionale e/o a distanza dei tumori del distretto cervico-facciale, complementare all'esame clinico, endoscopico e istologico. Le indagini radiologiche consentono una migliore accuratezza nella valutazione dell'estensione di malattia nei piani profondi, nella diffusione linfonodale, nella ricerca di metastasi a distanza o di tumori concomitanti. Le metodiche d'indagine comunemente utilizzate per la definizione della estensione loco-regionale del tumore sono la tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (mdc), la risonanza magnetica (RM) con mdc, l'ecografia del collo e, in casi selezionati, la tomografia a emissione di positroni (PET)-TC.

3.1 RM con mezzo di contrasto

La RM è oggi da ritenersi l'esame di prima scelta nei tumori dell'orofaringe, fornendo informazioni maggiori su:

- caratteristiche intrinseche del tumore e reale estensione della malattia
- infiltrazione muscolare
- interessamento della midollare ossea (elevato valore predittivo negativo)
- invasione della fossa pterigopalatina
- coinvolgimento dei muscoli prevertebrali
- interessamento della base del cranio e estensione endocranica
- invasione perineurale
- diffusione perilinfonodale.

Alcune di queste caratteristiche definibili dalla RM possono modificare lo stadio clinico della malattia e il prevedibile comportamento terapeutico.

L'indagine ottimale dovrebbe comprendere acquisizioni estese dal basicranio sino allo stretto toracico superiore, sempre con mezzo di contrasto (mdc). Le moderne apparecchiature consentono di completare in circa 20' un esame che preveda acquisizioni in 2 piani ortogonali utilizzando sequenze con immagini T1 e T2 pesate basali (identiche sezioni) a spessore di 3 mm e alta risoluzione (risoluzione nel piano di 0.5–0.6 mm) e l'utilizzo di sequenze volumetriche post-contrasto ricostruite nei 3 piani ortogonali con spessori tra 0.5 e 1 mm. Questi "standard" di esecuzione consentono una definizione ottimale dei parametri d'estensione; inoltre, per l'identificazione della lesione si potranno prevedere sequenze fat-sat T1–T2 basali (sequenze molto sensibili, ma poco specifiche nel differenziare flogosi/edema, pertanto poco utili nella definizione della reale estensione di malattia). Nuove sequenze funzionali, soprattutto quelle in diffusione (DWI), si stanno rivelando utili sia nella stadiazione che nel follow-up, per differenziare eventuale persistenza e/o recidiva locale di malattia da tessuto fibrotico/cicatrizziale, nei pazienti sottoposti a trattamenti radianti. Il coefficiente di diffusione apparente (ADC), ricavato in particolare nelle sequenze in diffusione, ha mostrato una correlazione con la risposta alla chemio-radioterapia, in quanto i pazienti con basso valore nella mappa dADC pretrattamento hanno un migliore outcome dopo trattamento. Oltretutto i pazienti con una lesione produttiva HPVpos presentano un ADC significativamente minore rispetto ai casi HPVneg, indipendentemente da volume tumorale, sede tumorale, età del paziente e stadiazione T ed N.

3.2 TC con mdc

La TC è particolarmente utile in caso di controindicazioni assolute alla esecuzione di RM (claustrofobia, presenza di pacemaker non compatibili, presidi metallici ferromagnetici che possono, tra l'altro, determinare artefatti); è utile in pazienti poco collaboranti (per vari motivi: condizioni cliniche, età avanzata...) per evitare artefatti da movimento che potrebbero inficiare la qualità diagnostica delle immagini RM, indagine sicuramente "time-consuming".

Ha inoltre una migliore risoluzione spaziale per documentare l'interessamento osseo macroscopico con eventuale interruzione della corticale ossea (la RM è più sensibile alla iniziale infiltrazione ossea spesso limitata alla spongiosa in relazione al suo elevato potere di risoluzione di contrasto). Lo stato dell'arte prevede l'uso di apparecchiature spirali multidetettore che consentano l'acquisizione rapida e ricostruzioni multiplanari in qualsiasi direzione dello spazio o in 3D. L'estensione dell'esame e l'angolazione delle sezioni ricostruite sarà analoga alla RM, ed è imprescindibile l'uso del mdc.

3.3 Vie di diffusione

In generale, i carcinomi orofaringei possono diffondere in 3 modi:

- 1) per estensione diretta su superfici mucose, muscoli e ossa
- 2) per disseminazione lungo le vie linfatiche
- 3) per diffusione lungo i fasci neuro vascolari

Per un'accurata stadiazione dei carcinomi orofaringei è obbligatoria una valutazione di queste 3 vie di diffusione.

Alcune strutture anatomiche devono essere routinariamente valutate per un eventuale coinvolgimento a seconda della sottosede di partenza del carcinoma orofaringeo.

a) Estensione diretta

L'estensione sottomucosa del tumore è spesso sottostimata all'esame obiettivo e deve essere valutata con TC o RM. La presenza di invasione ossea, indicativa di stadio T4a, è individuabile maggiormente con esame TC, anche se l'estensione del coinvolgimento midollare può essere meglio valutata con la RM. Aspetti TC di coinvolgimento osseo includono l'erosione corticale adiacente alla lesione primaria, una reazione periostale aggressiva, una abnorme attenuazione midollare, la presenza di un'eventuale frattura patologica.

Aspetti RM di coinvolgimento osseo, d'altra parte, comprendono perdita della bassa intensità di segnale corticale, sostituzione dell'alta intensità di segnale midollare su scansioni T1-pesate con intensità intermedia tumorale, contrast-enhancement nell'osso, contrast-enhancement di nervi intraossei (nervo alveolare inferiore).

Bisogna però tenere conto di alcune condizioni che possono indurre a falsi positivi di invasione ossea (ad es. recente estrazione dentaria, fibrosi radio-indotta, osteoradionecrosi)

b) Disseminazione linfatica

Poiché il coinvolgimento linfonodale è il singolo indicatore prognostico più importante, è richiesta una accurata valutazione di tutte le catene linfonodali.

La valutazione imaging delle linfadenopatie laterocervicali include la determinazione della dimensione, degli aspetti morfologici e dei margini dei linfonodi.

Gli aspetti radiologici maggiormente indicativi di linfadenopatia tumorale sono l'ingrandimento linfonodale e la presenza di necrosi centrale.

Altri elementi indicatori di linfadenopatia patologica da segnalare sono una forma rotondeggiante e non reniforme dei linfonodi, la necrosi centrale, un aspetto cistico, i margini mal definiti, suggestivi di diffusione extracapsulare.

c) Diffusione perineurale e vascolare

I carcinomi orofaringei possono diffondere mediante invasione perineurale. In particolare, i carcinomi del palato molle possono diffondere lungo il nervo palatino maggiore nella fossa pterigopalatina, quelli dell'arco palatino verso i muscoli masticatori e lungo il nervo mandibolare, mentre i tumori della parete posteriore dell'orofaringe possono infiltrare lo spazio retro-faringeo e i linfonodi retro-faringei.

È di fondamentale importanza che il radiologo indaghi la possibilità di diffusione perineurale e vascolare, indicativa di un carcinoma particolarmente aggressivo.

Aspetti radiografici caratteristici sono l'allargamento foraminale e la sostituzione del tessuto adiposo normale all'interno del forame, il possibile ingrandimento del nervo a immagini di RM (non visibile alla TC).

3.4 PET-TC FDG

La difficoltà a fornire una definizione morfologica diagnostica con basso potere di risoluzione spaziale ed il rischio di falsi positivi fanno di questa metodica una tecnica ancora in fase di valutazione per il distretto cervico-cefalico.

Si può identificare il ruolo della PET principalmente nella ricerca di un tumore primitivo ignoto in un paziente che si presenta con metastasi linfonodali del collo oppure nell'escludere la presenza di malattia residua dopo chemio-radioterapia (valore predittivo negativo del 98% e specificità del 96%) se eseguita non prima di 12 settimane dalla fine delle cure, dato l'elevato rischio di falsi positivi.

Per i pazienti in cui la PET-TC dà risultati dubbi sul collo, è raccomandabile la ripetizione dell'esame dopo 4–6 settimane per identificare una quota di pazienti che possono evitare una chirurgia. La PET può essere utile anche nell'individuazione di lesioni primitive sincrone, di metastasi a distanza, e, infine, per la stadiazione del collo nei casi dubbi.

3.5 Ecotomografia

L'esame ecotomografico resta una metodica importante nello studio linfonodale, poiché è in grado di associare la valutazione morfologica (dimensioni e forma, utilizzate anche nelle altre metodiche; ispessimento anomalo della corticale; presenza o meno di ilo adiposo) allo studio delle caratteristiche di vascolarizzazione, valutate con il color-doppler (vascolarizzazione periferica e intralesionale anomala). Essa permette inoltre una conferma cito-istologica nei casi sospetti tramite ago aspirato o biopsia su eco guida.

3.6 Altri esami

La diagnostica radiologica va poi completata con una TC del torace con mdc e, nei pazienti con malattia avanzata loco regionale, con uno studio radiologico dell'addome superiore (ecografia epatica/TC).

4 - ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI (Bellis)

4.1 Introduzione alla refertazione dell'esame istologico

Per gli interventi di resezione, con inclusione dei campioni anatomici dell'orofaringe (base lingua, tonsilla, palato molle e ugola), è richiesta la refertazione diagnostica standardizzata secondo le Raccomandazioni del College of American Pathologists (ultima edizione 02/2019). Non si applica per le biopsie, per i campioni di resezione chirurgica senza residuo di tessuto neoplastico (ad esempio dopo terapia neoadiuvante), per i campioni citologici, per i tumori ricorrenti o i tumori metastatici che sono stati resecati in un periodo differente dal tumore primitivo, nè per la refertazione di una "second opinion" in altra sede.

I sarcomi verranno refertati secondo il protocollo dei tumori dei tessuti molli.

I linfomi verranno refertati secondo la W.H.O. 2017.

Per la refertazione è importante avere delle notizie cliniche complete (eventuale esame cito/istologico precedente; eventuali interventi chirurgici per altre neoplasie; eventuali trattamenti subiti, ...). Il campione deve giungere in Anatomia Patologica con punti di reperi: per l'orientamento corretto del pezzo chirurgico è raccomandabile la collaborazione congiunta tra patologo e chirurgo e possono venire in aiuto delle immagini fotografiche.

4.2 Requisiti della refertazione dell'esame istologico

Il referto deve contenere:

- Il tipo di procedura chirurgica (vedi paragrafo Note di tecnica chirurgica)
- La sede, la lateralità e la focalità della neoplasia (vedi paragrafo Anatomia)
- Dimensioni
- Tipo istologico (W.H.O 4° ed / AJCC 8° ed)

Carcinoma dell'orofaringe

Carcinoma squamoso HPV-correlato

Carcinoma squamoso non HPV-correlato

Carcinoma squamoso dell'orofaringe in cui non è conosciuto lo stato dell'HPV

Carcinoma squamoso e suo varianti

Carcinoma squamoso convenzionale (cheratinizzante)

Carcinoma squamoso non cheratinizzante

Carcinoma squamoso acantolitico

Carcinoma adenosquamoso

Carcinoma squamoso basaloide

Carcinoma squamoso papillare

Carcinoma squamoso a cellule fusate

Carcinoma squamoso verrucoso

Carcinoma linfoepiteliale (non nasofaringeo)

Carcinoma delle ghiandole salivari minori

Carcinoma mucoepidermoide, basso grado

Carcinoma mucoepidermoide di grado intermedio

Carcinoma mucoepidermoide di alto grado

Carcinoma adenoideocistico con pattern tubolare (% componente solida)
 Carcinoma acinare
 Adenocarcinoma pleomorfo, classico, basso grado
 Adenocarcinoma pleomorfo, classico di grado intermedio
 Adenocarcinoma pleomorfo, classico, di alto grado
 Carcinoma secretorio
 Carcinoma duttale
 Carcinoma epiteliale/mioepiteliale
 Carcinoma a cellule chiare
 Adenocarcinoma, non altrimenti specificato di basso grado
 Adenocarcinoma non altrimenti specificato di grado intermedio
 Adenocarcinoma non altrimenti specificato di alto grado
 Adenocarcinoma basaloide
 Carcinosarcoma
 Carcinoma intraduttale di basso grado
 Carcinoma intraduttale di alto grado
 Carcinoma linfoepiteliale
 Carcinoma mioepiteliale
 Carcinoma oncocitario
 Carcinoma ex adenoma pleomorfo, minimamente invasivo
 Carcinoma ex adenoma pleomorfo invasivo
 Carcinoma ex adenoma pleomorfo intracapsulare
 Adenocarcinoma non di tipo salivare
 Carcinoma neuroendocrino
 Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule HPVneg
 Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule HPVpos
 Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule HPVneg
 Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule HPVpos
 Melanoma mucosale
 Carcinoma (istotipo non determinabile)
 Altri istotipi

- ✓ Grado istologico (solo per il carcinoma squamoso HPVneg o non correlato)
 - G1: ben differenziato
 - G2 moderatamente differenziato
 - G3: scarsamente differenziato
 - Altri
 - Gx: non può essere valutato
- ✓ Estensione del tumore
- ✓ Margini chirurgici di exeresi (preferibilmente indicati in modo separato)
 - Non possono essere valutati
 - Se interessati dalla neoplasia invasiva indicare la distanza in mm dal margine
 - Se si tratta di carcinoma orofaringeo HPVneg, indicare anche se c'è displasia/neoplasia in situ, indicare se sono interessati da displasia, e di che grado, o da malattia in situ . Indicare anche la distanza minima dal margine.
- ✓ Invasione linfovaskolare: non evidente/presente/non determinabile
- ✓ Invasione perineurale: non evidente/presente/non determinabile
- ✓ Valutazione dei linfonodi (solo se identificati nel campione o inviati dal chirurgo)
 - Lateralità
 - Dimensione maggiore della lesione metastatica
 - Estensione extracapsulare (ENE) (solo per HPVneg o non correlato)
 - ENE > o < di 2 mm
 - Cellule Tumorali Isolati nei linfonodi (pN0): ITCs sono singole cellule o piccoli clusters di cellule delle dimensioni inferiori ai 0,2 mm. Se si identificano (sia con o senza immunohistochimica) lo stadio rimane N0
 - Numero dei linfonodi identificati: deve in genere includere una dissezione selettiva di circa 10 o più linfonodi. Se si tratta di una dissezione radicale il numero di linfonodi minimi deve essere di 15. Se si osservano solo dei nodi tumorali senza tessuto linforeticolare l'N rimane 0. Il chirurgo deve sempre indicare il tipo di dissezione latero-cervicale
- ✓ Stadiazione patologica (pTNM, AJCC VIII ed, vedi paragrafo): è uguale per tutti gli istotipi. Per il melanoma mucosale la stadiazione pT3 e pT4 cambia (pT3: tumore limitato alla mucosa e immediatamente al tessuto sottomucoso; pT4 malattia moderatamente avanzata: pT4a = tumore che



interessa i tessuti molli profondi, cartilagine, osso o la cute sovrastante; pT4b = tumore che interessa l'encefalo, la dura madre, la base cranica o i nervi craniali IX, X, XI, XII)

✓ Caratteristiche patologiche addizionali:

Non identificate

Displasia cheratinizzante (definire il grado)

Displasia non cheratinizzante (definire il grado)

Infiammazione (specificarne il tipo)

Metaplasia squamosa

Iperplasia epiteliale

Colonizzazione fungina

Colonizzazione batterica

✓ Altro

✓ Studi ancillari: test per l'HPV ad alto rischio (per la stadiazione del carcinoma squamoso orofaringeo) e l'indagine immunohistochimica per la p16 può essere accettata come surrogato del test.

5 - TUMORI HPV-CORRELATI (Denaro - Merlano)

I tumori HPV-correlati sono una porzione sempre più in crescita dei tumori dell'orofaringe e si caratterizzano per una differente patofisiologia e una migliore prognosi. Mentre nei pazienti HPVneg la neoplasia può genericamente interessare ogni sottosedo anatomica, nei tumori HPVpos le sedi maggiormente coinvolte sono la tonsilla e la base della lingua. Anche il profilo dei soggetti affetti è differente: pazienti più giovani, di livello socioeconomico più elevato, per lo più non fumatori/non bevitori. Il rischio di sviluppare un carcinoma dell'orofaringe HPVpos appare correlato ad alcune abitudini sessuali (numero complessivo di partner sessuali, sesso orale, mancato utilizzo di protezione, anamnesi di malattie a trasmissione sessuale...).

Gli istotipi maggiormente rappresentati sono quelli basaloidi, a differenza delle forme cheratinizzanti negli HPVneg. A livello genetico assistiamo a una rappresentazione, negli HPVpos, di un setting p53WT p16+, differente da quello p53Mu p16- degli HPVneg.

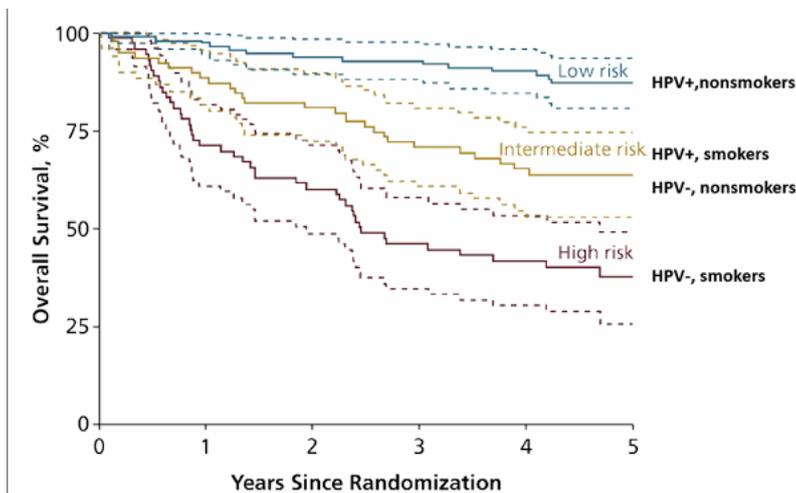
La differenza prognostica è più evidente nei pazienti trattati con chemioterapia e radioterapia. Questi tumori infatti hanno caratteristiche biomolecolari diverse, non hanno mutazioni disfunzionali di p53 e presentano una compromissione del sistema di riparazione del DNA.

Il diverso comportamento biologico ha portato a una diversa classificazione TNM per questi pazienti (vedi paragrafo Stadiazione). Nello studio ECOG 2399 è stato dimostrato prospettivamente un vantaggio di OS e PFS a due anni nei pazienti con patologia HPVpos.

In successivi studi è poi emersa una riduzione del rischio di morte del 28% nei tumori orofaringei HPVpos se confrontati con tumori HPVneg; il rischio di recidiva è ridotto del 49%. Queste differenze non si sono confermate nei tumori di altre sedi.

Altri autori hanno poi notato una miglior sopravvivenza nei pazienti con lesioni HPV+ p16high sia nei confronti di tumori HPVneg (HPVneg p16 low) sia verso HPV inactive patients (HPVpos p16 low).

Pazienti HPVpos e fumatori hanno un rischio maggiore rispetto ai pazienti non fumatori; Il rischio di morte appare aumentare dell'1% per ogni pack/year di fumo sia nei pazienti HPVpos che in quelli HPVneg. In figura 1 sono rappresentati i risultati pubblicati da Ang KK nel 2010.



Pazienti con tumori p16+ presentano inoltre una maggiore chemiosensibilità con risposte complete alla dissezione linfonodale di quasi 90% rispetto al 66.7% dei pazienti con tumori p16-. Sebbene le risposte siano migliori, il tasso di metastasi a distanza nei pazienti HPVpos è più alto.

6 - TNM – STADIAZIONE (Averono – Lerda)

Nel dicembre 2016 l'American Joint Commission on Cancer (AJCC) ha proposto l'ultima versione (VIII) del sistema TNM, in cui è stata introdotta una nuova classificazione per i tumori dell'orofaringe HPVpos, riguardante lo stato di N e la stadiazione, e una nuova classificazione delle metastasi linfonodali per i tumori HPVneg, su base clinica e anatomo-patologica, che ha introdotto il fattore rottura capsulare.

6.1 Tumori HPVneg

Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore \leq 2 cm
T2	Tumore > 2 cm, < 4 cm
T3	Tumore > 4 cm o estensione alla faccia linguale dell'epiglottide
T4a	Invasione di: laringe, muscoli estrinseci della lingua, m. pterigoideo mediale, palato duro o mandibola
T4b	Invasione di: muscolo pterigoideo laterale, piatti pterigoidei, rinofaringe laterale, basicranio o carotide

Nx	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Nessuna metastasi regionale
N1	Mts in 1 linfonodo regionale ipsilaterale, \leq 3 cm, senza rottura capsulare
N2a	Mts in 1 linfonodo regionale ipsilaterale, > 3 cm ma < 6 cm, senza rottura capsulare
N2b	Mts in multipli linfonodi ipsilaterali, < 6 cm, senza rottura capsulare
N2c	Mts in linfonodi contro- o bilaterali, < 6 cm, senza rottura capsulare
N3a	Mts in linfonodo/i > 6 cm, senza rottura capsulare
N3b	Mts in qualunque linfonodo/i con rottura capsulare

Stadiazione

	N0	N1	N2 a,b,c	N3 a,b
T1	I	III	IVa	IVb
T2	II	III	IVa	IVb
T3	III	III	IVa	IVb
T4a	IVa	IVa	IVa	IVb
T4b	IVb	IVb	IVb	IVb

6.2 Tumori HPVpos

T0	Il tumore primitivo non può essere definito
T1	Tumore \leq 2 cm
T2	Tumore $>$ 2 cm, $<$ 4 cm
T3	Tumore $>$ 4 cm o estensione alla faccia linguale dell'epiglottide
T4	Invasione di: laringe, muscoli estrinseci della lingua, m. pterigoideo mediale, palato duro o mandibola, o oltre

Nx	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Nessuna metastasi regionale
N1	1 o più linfonodi ipsilaterali, $<$ 6 cm
N2	Linfonodo/i contra- o bilaterali, $<$ 6 cm
N3	Linfonodo/i $>$ 6 cm

Stadiazione

	N0	N1	N2	N3
T0	-	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

7 - NOTE DI TECNICA CHIRURGICA (Lerda – Averono)

Negli ultimi anni, il ruolo della chirurgia come trattamento primario dei tumori orofaringei ha considerevolmente ridotto il suo spazio, a vantaggio di trattamenti non chirurgici.

In ogni caso resta di importanza cruciale che il percorso terapeutico venga condiviso in occasione di una valutazione collegiale nell'ambito del Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC), che prenda globalmente in carico il caso clinico e ne delinei le strategie di cura.

L'approccio chirurgico mantiene sicuramente un ruolo in casi iniziali selezionati, nei quali, in generale si può affermare che, per lesioni piccole e superficiali, sono possibili interventi per via transorale (endoscopica, videoassistita).

Nei casi avanzati, la lesione appare per lo più inaccessibile ad un approccio endoscopico e il trattamento chirurgico deve prendere in considerazione exeresi ampie, con margini adeguati (almeno 1,5 cm) e conseguenti vie di accesso open con mandibolotomia/mandibulectomia e/o faringotomia per consentire un'adeguata esposizione del tumore e soddisfare criteri di sicurezza chirurgica e radicalità oncologica.

È necessario prevedere l'invio ad esame estemporaneo dei margini di exeresi, per una valutazione intraoperatoria. All'esame istologico definitivo i margini di resezione sono considerati sufficienti se la distanza dalla lesione è di almeno 5 mm; in caso di margini close trova indicazione un trattamento radiochemioterapico post-operatorio.

Gli approcci open sono gravati da una certa morbidità, che deve essere soppesata tenendo conto di alternative non chirurgiche. In pressoché tutti i casi, tranne che negli accessi per via transorale più limitati, deve essere associata una tracheostomia temporanea di protezione.

Da alcuni anni ci si può avvalere di approcci transorali mediante chirurgia robot-assistita (TORS), il cui target preferibile è per piccole lesioni esofitiche, ben delimitate, facilmente palpabili, lontane dalla linea mediana, in pazienti con fattori anatomici favorevoli (adeguata esposizione). Tale tecnica consente sicuramente di minimizzare gli effetti collaterali post-chirurgici, accorciando i tempi di degenza e preservando le funzioni, soprattutto deglutitorie,

La TORS presenta indubbiamente alcuni vantaggi rispetto ad altre tecniche transorali, come la Transoral Laser Microsurgery (TLM), soprattutto a riguardo della possibilità della rimozione en-bloc del tumore, della riduzione del tremore operativo, della visione tridimensionale, dell'utilizzo di strumenti multiarticolati e in grado di agire quasi a 360°. D'altro canto, la TORS presenta elevati costi di strumentazione e manutenzione e richiede una curva di apprendimento impegnativa, per cui il suo impiego routinario necessita di un'esperienza adeguata.

Diventa quindi auspicabile una scrupolosa analisi del rapporto costi-benefici, in relazione anche all'incidenza di complicanze, ai costi di ospedalizzazione e ai costi delle cure successive alle terapie attive, se confrontati con trattamenti non chirurgici.

E' inoltre necessario analizzare se eventuali ulteriori trattamenti post-operatori (RT +/- CT), che trovassero indicazione sulla base della presenza di fattori di rischio, non possano inficiare i benefici funzionali di una chirurgia mini-invasiva; a tal riguardo è però dimostrato che una riduzione della dose radiante sulla muscolatura faringea determina una riduzione degli effetti collaterali a breve e medio-termine.

I risultati in termine di outcome oncologico sono ancora in fase di analisi, anche se alcuni studi dimostrano dati sovrapponibili, con esiti funzionali più favorevoli in caso di chirurgia transorale, soprattutto quando non seguita da radioterapia adiuvante.

La chirurgia rimane poi l'unica chance di trattamento di salvataggio in quei casi in cui la risposta a terapie non chirurgiche risulti incompleta. Si tratta di situazioni particolarmente complesse, sia dal punto di vista della biologia della malattia, che ha in questi casi dimostrato un'aggressività considerevole non rispondendo a chemio- e radioterapia, sia dal punto di vista dell'organismo ospite, poiché gli effetti tessutali dei trattamenti radiochemioterapici determinano una maggior difficoltà alla guarigione delle ferite, con conseguente maggior incidenza di complicazione postoperatorie.

La programmazione chirurgica in queste situazioni deve perciò considerare, nella maggior parte dei casi, il ricorso a lembi vascolarizzati, sia peduncolati che allestiti con tecniche microchirurgiche. Il planning di questi approcci deve essere scrupoloso e volto a una accuratissima definizione diagnostica dell'estensione della neoplasia nelle tre dimensioni e a una precisa valutazione generale del paziente, per definizione fragile per i trattamenti ricevuti, al di là di eventuali patologie concomitanti, malnutrizione, fattori sociali, ecc... E' raccomandabile una valutazione panendoscopica in narcosi, compresa di esofagoscopia, sia per un'ottimale valutazione del T che per l'esclusione di tumori sincroni.

7.1 Tumori della parete laterale: loggia tonsillare e parete laterale propriamente detta

Per lesioni superficiali, ben circoscritte, della loggia tonsillare e della parete laterale, possono essere presi in considerazione approcci transorali mediante asportazione in monoblocco con margini adeguati nelle tre dimensioni, avvalendosi di elettrodissezione (meglio se video-assistita), TLM o tecniche robot-assistite. La TORS può essere presa in considerazione, in casi selezionati e in centri dotati di adeguata esperienza, anche per T di maggiori dimensioni della loggia tonsillare, prevedendo l'asportazione della sottostante parete faringea, sino al grasso parafaringeo, o di lesioni contigue al solco amigdalo-glosso / base lingua.

In caso di lesioni in stadio più avanzato, devono essere prese in considerazione, a seconda dei casi, mandibolotomie, rim mandibulectomy o approcci non conservativi. La ricostruzione del difetto chirurgico richiede, in questi casi, l'utilizzo di lembi liberi o peduncolati, che consentano un'adeguata chiusura del difetto di sostanza mucoso, in tal modo prevenendo complicanze settiche e esposizioni di placche di sintesi ossea.

Bisogna infatti considerare che regioni ossee mandibolari, precedentemente sottoposte a radioterapia, e successivamente manipolate durante resezioni chirurgiche, sono ad alto rischio di complicanze necrotiche/settiche e conseguenti fratture patologiche.

7.2 Tumori della parete anteriore: faccia linguale epiglottide, vallecule glosso-epiglottiche, base lingua, palato molle

Lesioni allo stadio iniziale, superficiali, ben delimitate, non infiltranti in profondità, delle vallecule, della base lingua e del palato molle, sono passibili di TLM o TORS. Anche in questo caso, laddove sussistano condizioni di esperienza avanzata, lesioni in stadio più avanzato (T2 e T3 selezionati) possono essere affrontati con TORS. Tumori della base lingua in stadio avanzato, che non coinvolgano la mandibola, possono essere trattati attraverso un approccio mandibulotomico. Le lesioni che invece evolvono infiltrando l'osso richiedono una resezione composita con approcci transmandibolari non conservativi e ricostruzione. Neoplasie che infiltrano la laringe necessitano invece l'associazione con una laringectomia parziale o totale, e un'adeguata ricostruzione.

7.3 Tumori della parete posteriore

Si tratta di situazioni piuttosto rare (1-2% di tutti i tumori VADS) e che, per lo più, si presentano in stadio avanzato. I principi dell'exeresi sono comuni alle altre sedi, e prevedono resezioni su margini macroscopicamente indenni di almeno 1-2 cm. La controindicazione assoluta all'intervento chirurgico è l'invasione della fascia prevertebrale. L'approccio può essere per via transorale, per lesioni piccole (T1, T2 piccoli); in questi casi la guarigione può avvenire per seconda intenzione, previa sutura dei bordi mucosi alla fascia prevertebrale, per evitare retrazioni eccessive. Nelle lesioni più avanzate sono richiesti accessi open, genericamente per via faringotomica laterale con mandibolotomia. La riparazione del difetto di sostanza è in questi casi mandatoria e deve prevedere l'utilizzo di lembi, preferibilmente liberi rivascularizzati, che presentano adeguate caratteristiche di spessore limitato e pliabilità.

7.4 Trattamento chirurgico del collo

I tumori dell'orofaringe sono generalmente dotati di elevata linfonia, per cui nella maggior parte dei casi al trattamento chirurgico di T si associa lo svuotamento delle logge linfatiche laterocervicali con tecnica variabile a seconda della presenza o meno di adenopatie clinicamente rilevabili e delle loro caratteristiche. In casi selezionati (T1 N0) ci si può astenere dalla neck dissection, e in questi casi il follow up deve prevedere un'attenta valutazione clinica e radiologica, con ecografia e TC o RMN di stadiazione.

Sempre in casi selezionati (N1 clinici) la TORS può essere associata alla dissezione del collo; in questi casi è consigliabile legare l'arteria linguale omolaterale alla sede del T per assicurare un minor rischio di sanguinamento intra-operatorio o tardivo.

La dissezione è da eseguirsi mono o bilateralmente in relazione alla sede laterale, para-mediana o mediana del tumore primitivo, e deve comprendere, negli svuotamenti elettivi, i livelli II-III-IV. Nei casi N+ è indicata la dissezione del collo che deve comprendere i livelli I-V (FND) con eventuale sacrificio di strutture muscolari, vascolari o nervose in caso di interessamento (mRND, RND). Nei casi in cui si assiste a una persistenza di malattia o recidiva su N dopo trattamento radiochemioterapico, si possono prendere in considerazione svuotamenti limitati ai livelli coinvolti (svuotamenti selettivi o super-selettivi).

8 - RADIOTERAPIA (Berretta – Moretto)

La radioterapia esterna (RT) ha un ruolo importante nella cura dei tumori dell'orofaringe, da sola o in associazione con chirurgia e/o chemioterapia. Per neoplasie di dimensioni piccole (T1-T2) la radioterapia esclusiva può essere un'opzione, mentre dal T2N1 può essere considerata l'aggiunta di una chemioterapia concomitante: in questi casi il controllo locale è sostanzialmente equivalente tra chirurgia e radioterapia (80–90%), con risultati funzionali competitivi rispetto alle procedure chirurgiche transorali (TORS / TLM). Negli stadi più avanzati la RT ha un ruolo importante a prescindere dallo stato di HPV, abbinando però la chemioterapia o il cetuximab, oppure utilizzando un frazionamento alterato della dose. I migliori risultati, come evidenziato dalla meta-analisi del MACH-NC e dal successivo aggiornamento, si raggiungono con il trattamento chemio-radioterapico concomitante, indipendentemente dal tipo di frazionamento utilizzato, con un significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza (6.5% a 5 anni, con i derivati del platino 9.5% a 5 anni), vantaggio che si riduce con l'avanzare dell'età e praticamente si annulla sopra i 70 anni. L'uso concomitante della chemioterapia è gravato da una maggiore tossicità acuta e cronica e pertanto deve essere destinato a pazienti con un buon performance status. Dalla meta-analisi MACH emerge un vantaggio in termini di sopravvivenza con iperfrazionamento (8% a 5 anni) e con frazionamento accelerato (2% a 5 anni) rispetto al frazionamento convenzionale ma, anche in questo caso, il vantaggio è gravato da un aumento di tossicità e si perde nei pazienti con più di 70. Tuttavia, ogni modalità di frazionamento alterato non può compensare la mancanza della chemioterapia.

Nei casi localmente avanzati la radioterapia trova frequente indicazione in ambito post-operatorio, eventualmente associata alla chemioterapia, riducendo significativamente il rischio di recidiva locale. I fattori di rischio maggiori sono i margini di resezioni positivi o “close” (definiti come inferiori a 5 mm), l'estensione extracapsulare delle localizzazioni linfonodali e l'interessamento linfonodale multiplo. Altri fattori di rischio minori sono lo stadio pT3-pT4, l'infiltrazione perineurale, l'invasione linfo-vascolare, il coinvolgimento del IV e V livello linfonodale. In presenza di fattori di rischio maggiori e minori è indicata la RT postoperatoria.

Il trattamento chemio-radioterapico concomitante è oggi considerato il trattamento post-operatorio standard in pazienti con margini positivi e/o estensione linfonodale extracapsulare, e con buon performance status.

La dose totale nei trattamenti radioterapici con intento radicale è 66–72 Gy con frazionamento convenzionale (1.8–2 Gy al giorno per 5 giorni a settimana).

Nel caso di terapia adiuvante, la dose ai volumi a “basso rischio” non deve essere inferiore 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 a seconda dei fattori di rischio (66 Gy in caso di ECE oppure R1), sempre con frazionamento standard. L'intervallo tra chirurgia ed inizio della RT dovrebbe essere inferiore o pari a 6 settimane. Il tempo fra chirurgia e completamento della RT adiuvante influisce sul controllo loco-regionale e sulla sopravvivenza. Per i pazienti trattati con chirurgia robotica (TORS), bisogna tenere conto del rischio di necrosi dei tessuti molli nella regione trattata con chirurgia (soft tissue necrosis).

Nei pazienti con tumore dell'orofaringe in stadio III-IV il trattamento con tecnica IMRT (radioterapia a intensità modulata) si è dimostrato il miglior trattamento per ridurre la tossicità tardiva (in termini di xerostomia), mentre non vi sono prove definitive su migliori risultati oncologici rispetto al trattamento 3D conformazionale.

In linea generale è possibile affermare che negli stadi iniziali di malattia (stadi I e II) le possibilità di sopravvivenza a 5 anni con radioterapia convenzionale o chirurgia limitata oscillano fra il 70% e l'80%, per tutte le localizzazioni orofaringee. Negli stadi più avanzati le possibilità di sopravvivenza a 5 anni si riducono nettamente, andando dal 50% al 20%. Questi dati non tengono conto dello stato di HPV: i risultati a 5 anni per i carcinomi orofaringei HPVpos sono mediamente migliori, superiori all'80% nei pazienti a basso rischio. Ciononostante, ad oggi, non vi sono dati che consentano una deintensificazione dei trattamenti in caso di malattia HPVpos.

9 - CHEMIOTERAPIA (Blengio – Denaro)

I tumori HPVpos hanno una maggiore radio e chemiosensibilità. Nei pazienti con tumore dell'orofaringe HPVpos a basso rischio (p16 positivo e non fumatori o meno di 10 pack/year di sigarette) sono stati condotti degli studi di deintensificazione del trattamento.

Tre sono le principali strategie di deintensificazione che sono in corso di studio:

1. sostituzione del cisplatino nel trattamento concomitante a favore del Cetuximab
2. riduzione di dose della RT
3. deintensificazione attraverso la chirurgia robotica o il trattamento adiuvante depotenziato e/o con RT a dose ridotta.

Uno studio riguardante la sostituzione del cisplatino a favore del Cetuximab è stato recentemente pubblicato. Lo studio ha randomizzato 849 pz con carcinoma orofaringeo HPVpos in stadio III e IV a ricevere cisplatino/RT o Cetuximab/RT: sia la OS (end point primario) sia la PFS (end point secondario) sono risultate significativamente inferiori nel braccio contenente Cetuximab. In uno studio analogo è stato confermato il vantaggio in OS, controllo loco-regionale e a distanza, per i pazienti trattati con cisplatino. In pazienti low risk (fumatori <10 pack/year smoking) Cetuximab è stato meno efficace con la sopravvivenza a due anni e i tassi liberi di recidiva inferiori rispetto a cisplatino (97,5 vs. 89.4% e 6 vs 16.1%) senza differenze in termini di qualità di vita, valutata con l'items dell'EORTC QoL C30. I pazienti erano definiti HPVpos secondo p16, e questo potrebbe aver un impatto poiché in alcune casistiche, senza utilizzare un cut off di positività $\geq 70\%$, fino al 20% dei tumori p16+ risulta HPV-.

Ad oggi lo standard nella malattia localmente avanzata rimane il cisplatino + RT, mentre nella malattia avanzata la chemioterapia a base di platino e Cetuximab è la prima linea. Il trattamento di prima linea con chemioterapia a base di platino + Cetuximab determina un tasso di risposte del 36% e una sopravvivenza di circa 10.1 mesi. Nel setting dopo la prima linea il tasso di risposte è 15%. Il tasso di risposte nei pazienti con tumore HPVpos non differisce.

10 - STRATEGIE TERAPEUTICHE GENERALI (Moretto – Denaro - Merlano)

Sebbene la radiosensibilità, l'età dei pazienti e l'outcome sia diverso nei tumori HPVpos e nei tumori HPVneg, al momento non ci sono dati che supportano una diversa strategia terapeutica.

In generale negli stadi iniziali (I-II) si possono utilizzare la chirurgia radicale oppure la radioterapia con risultati sovrapponibili. Nelle ultime decadi il trattamento chirurgico del tumore dell'orofaringe è molto cambiato, grazie ai risultati ottenuti con la chirurgia transorale laser (TLM) e robotica (TORS). Questi approcci minimamente invasivi hanno permesso di ottenere outcomes molto buoni con minima morbidità. La chirurgia open negli ultimi anni si riserva agli stadi avanzati, non candidati a trattamento chemioradioterapico, e alla chirurgia di salvataggio.

Nell'opzione chirurgica, qualora risultassero poi dei fattori di rischio patologici (margine di resezione positivo, coinvolgimento linfonodale con estensione extracapsulare, stadio pT3-4 e/o pN2-3, malattia linfonodale ai livelli IV o V, invasione perineurale o linfovaskolare), è necessario prendere in considerazione un trattamento adiuvante radioterapico ovvero radio-chemioterapico (questo in particolare per il margine positivo e l'estensione extracapsulare) ovvero valutare una radicalizzazione chirurgica, se possibile, nel caso del solo margine positivo.

Per gli stadi III e IV il trattamento di prima scelta nei pazienti fit (e selezionando attentamente i pazienti sopra i 70 anni) è la radio-chemioterapia concomitante preferibilmente con derivati del platino (la schedula di riferimento rimane lo schema RTOG Cisplatino 100mg/mq gg 1,22,43).

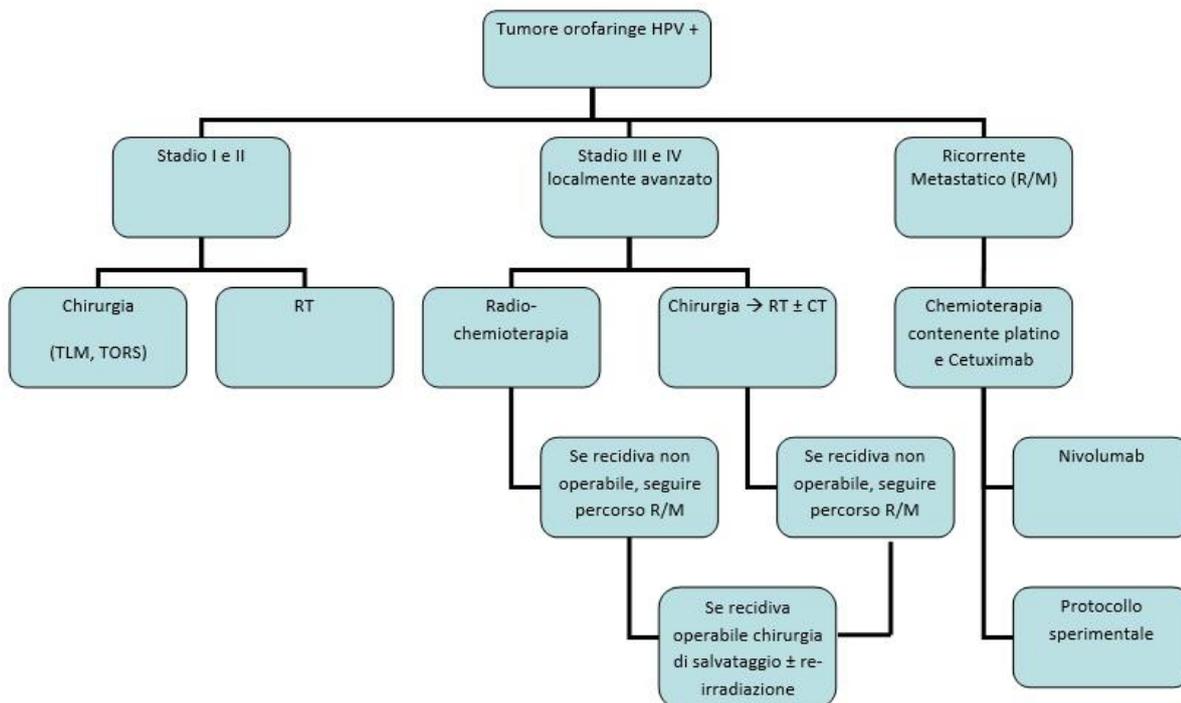
Il trattamento postoperatorio radiante o radio-chemioterapico dovrebbe essere iniziato prima possibile e auspicabilmente entro 6 settimane dall'intervento. Ci sono forti evidenze che il tempo tra la chirurgia e il completamento del trattamento adiuvante impatta sul controllo loco regionale di malattia (cut off 15 settimane). Nei pazienti non candidati a trattamento chemio-radioterapico, anche un trattamento integrato di bio-radioterapia con radioterapia e cetuximab può costituire un'opzione. I dati aggiornati dimostrano che la bio-radioterapia conferisce un vantaggio in sopravvivenza rispetto alla radioterapia esclusiva. (mOS 49 mesi vs 29). Nella malattia recidivata (non più suscettibile di trattamento loco regionale curativo) e metastatica la prima linea di trattamento è rappresentata, ancora oggi in Italia, dalla combinazione di sali del platino e Cetuximab. Un recente studio ha evidenziato che la doppietta di chemioterapici + Cetuximab può essere sostituita dalla monoterapia + Cetuximab, essendo non inferiore in termini di PFS e OS. La tripletta rimane il trattamento di scelta quando si vuole avere una risposta maggiore e più rapida.

Nei pazienti con patologia refrattaria al platino (recidiva entro sei mesi dall'ultima somministrazione) può essere prescritta l'immunoterapia con l'anticorpo anti PD1 Nivolumab.

Nei pazienti unfit per uno schema polichemioterapico può essere presa in considerazione una monoterapia a base di carboplatino, taxano o metotrexate.

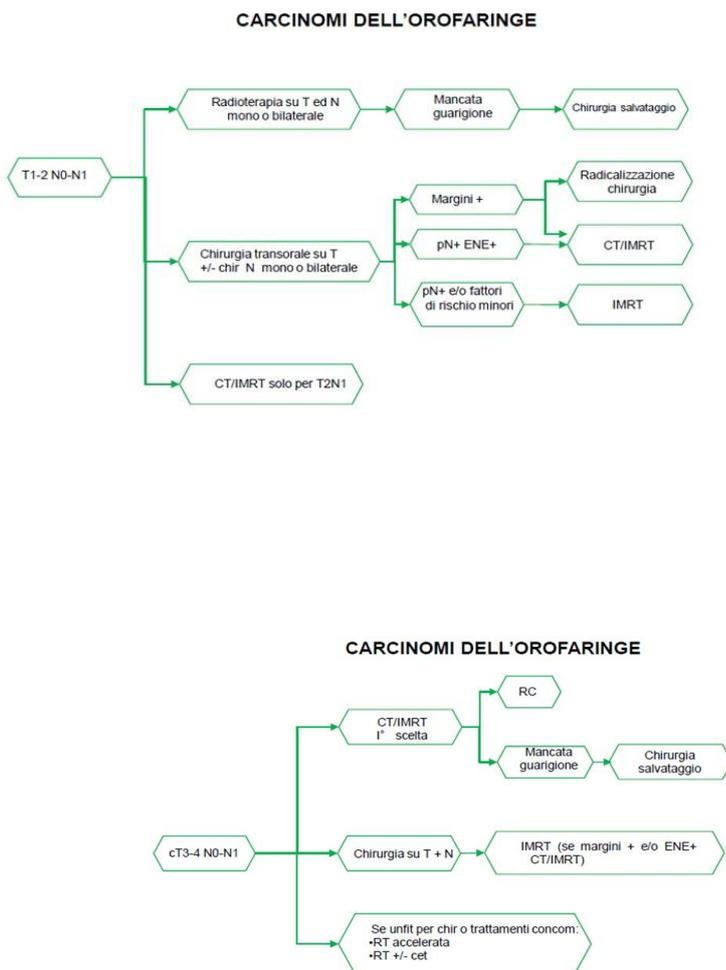
Nel prossimo futuro grazie ai dati ottenuti nel trattamento di prima linea dall'immunoterapia da sola o in combinazione con platino e fluoro-uracile, la flow chart terapeutica è destinata a modificarsi. A progressione da immunoterapia, dati sempre più solidi evidenziano una maggiore chemio sensibilità rafforzando l'indicazione a ulteriore chemioterapia in combinazione o in monoterapia . Il follow up dei pazienti con patologia HPVpos deve prevedere la ristadiazione del torace e addome in considerazione del maggior rischio di neoplasie a distanza. In questi pazienti il rischio è maggiore se il tumore era più avanzato (T3-4 N2-3), se sono anche fumatori, e se hanno ricevuto bio-radioterapia invece di chemio-radioterapia. *In sintesi, dunque, l'algoritmo terapeutico al momento rimane identico sia per i tumori HPVpos che per quelli HPVneg, né allo stato dell'arte è raccomandabile praticare una deintensificazione dei trattamenti nei tumori HPVpos. (fig 1).*

Figura 1



Nelle figure 2 e 3 riportiamo le indicazioni condivise da oncologi e radioterapisti Italiani nelle linee guide AIOM redatte secondo la metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate –guidelines Network) e le raccomandazioni GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation).

Figura 2. Stadi precoci T orofaringe: approccio terapeutico



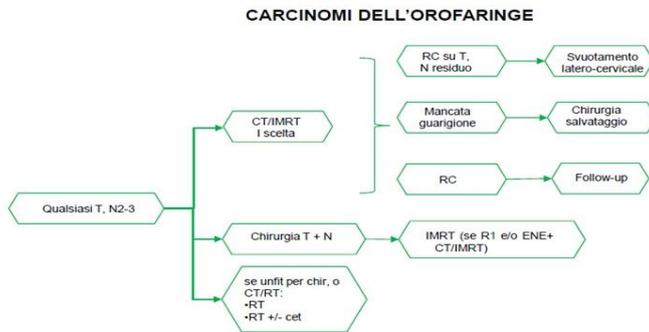


Figura 3. Malattia localmente avanzata

11 - INQUADRAMENTO / RIABILITAZIONE LOGOPEDICA (Rusca)

In ambito riabilitativo, lo studio degli esiti di chirurgia demolitiva per carcinoma dell'orofaringe (come pure delle strutture limitrofe del cavo orale) comprende la valutazione delle disabilità conseguenti. Nel contesto della patologia tumorale alcune disabilità sono comuni a tutti i tipi di tumore, come l'astenia o fatigue, l'ipomobilità, il dolore, le ripercussioni psicologiche; altre sono riconducibili agli esiti di terapie farmacologiche e radioterapiche (anche se queste ultime possono condizionare le disabilità organo-specifiche), altre ancora correlano con la progressione di malattia come gli esiti di metastasi, la sindrome paraneoplastica, la cachessia.

Nell'ambito delle problematiche organo-specifiche dell'orofaringe trattato con chirurgia demolitiva, la valutazione che poi indirizza la presa in carico riabilitativa verte su molti aspetti. Iniziando dalla valutazione dello stato di cute e sottocute, si valutano le cicatrici, presenti sia al distretto capo-collo, sia in sedi diverse in caso di prelievo di tessuto/lembo muscolare trasposto a livello dell'asportazione della neoplasia e dei tessuti circostanti per colmare perdite di sostanza. Delle cicatrici interessano lo stato di cicatrizzazione e la presenza di eventuale retrazione e/o di fibrosi sottocutanea che possono comportare limitazione della mobilità (oltre a esiti estetici più o meno visibili).

Per ottimizzare gli esiti ne è indicato il trattamento, con massaggio di scollamento in particolare. A livello di cute e sottocute va valutata la presenza di edema/linfedema che può interessare il collo, il viso e la regione sottomentoniera. Gli esiti attinici di fibrosi e linfedema possono interessare anche le strutture proprie del cavo orale, con interferenza sulle funzioni da esse svolte. Il trattamento del linfedema del capo-collo può essere trattato soprattutto con linfo-drenaggio, ed eventuale supporto di integratori favorenti il funzionamento del microcircolo.

Gli esiti chirurgici possono inoltre comportare riduzione della mobilità del rachide cervicale e delle spalle, alterazioni posturali spesso compensatorie al dolore o all'ipomobilità, e una superficializzazione degli atti respiratori con una minore ventilazione delle basi polmonari a favore dei lobi medio e superiore dei polmoni.

L'ipomobilità del capo-collo può essere sostenuta dal dolore, dalle cicatrici, dall'edema, dalla presenza di eventuali devices (cateteri venosi centrali, tracheostomia, sondino nasogastrico...) ma può essere conseguente a una paralisi (neuroaprassica o da sacrificio neuronale) di nervi cranici (in particolare l'XI paio). Va valutata la sensibilità estero-cettiva e la presenza di eventuali ipoestesie/disestesie. L'ipomobilità si giova di trattamenti rieducativi per il recupero della mobilità e il riequilibrio posturale, associati eventualmente a tecniche di rieducazione respiratoria.

L'esame delle strutture coinvolte direttamente dall'intervento chirurgico prevede la valutazione della mobilità dell'articolazione temporo-mandibolare, la valutazione della mobilità facciale, la valutazione della mobilità buccale, linguale e del palato molle. Si deve considerare la presenza di denti, la qualità e quantità della salivazione, la presenza di sensibilità gustativa e olfattiva. Il distretto faringeo operato comporta alterazioni anatomiche in grado di portare a disfonia: è importante valutare la qualità della voce, il suo affaticamento, la presenza di rinolalie, mentre nell'eloquio possono essere presenti dislalie.

Le sequele dell'intervento per carcinoma orofaringeo determinano la necessità di uno studio della deglutizione: negli esiti chirurgici la valutazione della gestione dei liquidi, dei semisolidi e dei solidi richiede una precisa consapevolezza delle strutture compromesse e del loro livello di recupero funzionale. L'esame clinico-funzionale richiede la presenza di partecipazione da parte del paziente, la valutazione del riflesso della tosse, della presenza di tosse volontaria, dell'adeguata preparazione orale del bolo e dell'innescio deglutitorio in tempi fisiologici, dell'innalzamento laringeo, della presenza/assenza di segni di falsa via.



La valutazione clinico-funzionale va affiancata agli esami strumentali (FEES ed eventuale videofluorografia). La rieducazione prevede un trattamento volto a migliorare l'atto deglutitorio, scegliendo le posture compensatorie idonee, la scelta di adattamenti dietetici e l'individuazione di comportamenti compensatori, oltre alle indicazioni precauzionali generali e specifiche. In tutti i pazienti va raccomandata l'igiene del cavo orale per prevenire micosi e infezioni, la cura della cute, la prosecuzione degli esercizi appresi per il recupero motorio, l'adozione delle indicazioni per la qualità della voce e per l'efficacia e la sicurezza della deglutizione, oltre alle generali indicazioni comuni ai pazienti oncologici (supporto psicologico, attività fisica adattata...).