Allegato 6 : Sintesi dei percorsi terapeutici

Anno di pubblicazione 2023

Trattamento chirurgico

I trattamenti chirurgici per i tumori primitivi del distretto cervico-cefalico (variamente combinati agli svuotamenti laterocervicali ed alla chirurgia ricostruttiva con lembi peducolati o liberi) rappresentano spesso l'approccio oncologico di prima scelta (sulla base di stadio, sottosede e caso clinico) e si caratterizzano per l'elevata difficoltà tecnica in virtù dell'estrema criticità delle strutture circostanti.

Per quanto riguarda le diverse sedi dei tumori testa-collo, le opzioni chirurgiche possono essere schematicamente sintetizzate come segue:

Cavo orale

• Stadio I: resezione transorale +/- ND

• Stadio II-III-IV: resezione transorale o transmandibolare conservativa o demolitiva + ND

Orofaringe:

• Stadio I e II: resezione transorale, transmandibolare conservativa, faringotomica laterale +/- ND

• Stadio III e IV: resezione transorale robotica (TORS), transmandibolare conservativa, faringotomica laterale + ND

Ipofaringe:

• Stadio I e II suscettibili di chirurgia conservativa della laringe: faringectomia parziale +/- laringectomia parziale con tecnica endoscopica o open +/- ND

• Altri casi che richiedono laringectomia totale: faringo-laringectomia +/- ND

• Nei T4a, soprattutto se per infiltrazione cartilaginea, faringo-laringectomia totale preferibile rispetto a trattamenti non chirurgici.

Laringe:

• Tis glottici-T1a: la resezione endoscopica laser è preferibile rispetto ad altri trattamenti.

• T1b-T2-T3 suscettibili di chirurgia conservativa della laringe: resezione endoscopica laser o laringectomia parziale open +/- ND.

• T2-T3 non suscettibili di chirurgia conservativa della laringe: laringectomia totale + ND +/- tiroidectomia.

• T4a: laringectomia totale + ND +/- tiroidectomia

Seno Mascellare:

• T1-T2: maxillectomia mediana endoscopica o maxillectomia parziale con approccio open

• T3-T4: maxillectomia parziale o totale eventualmente allargata a tessuti circostanti con approccio open (+ ND se N+)

Etmoide:

• T1-T2: etmoidectomia completa endoscopica o approccio open

• T3-T4: resezione cranio-faciale con tecnica endoscopica o con tecnica open associata ad eventuale ricostruzione del basicranio.

Ghiandole Salivari Maggiori:

• T1-T2: scialoadenectomia parziale o totale +/- ND in base a N e grado della neoplasia.

• T3-T4: scialoadenectomia totale eventualmente allargata a strutture circostanti + ND

Trattamento radioterapico

L'indicazione alla radioterapia post operatoria o alla radio-chemioterapia (60-66 GY – IMRT raccomandata) viene posta dopo valutazione del rischio

Principali fattori di rischio post-operatori:

• Margini positivi/"close"

• Interessamento linfonodale multiplo o extra-capsulare (rischio maggiore)

• Stadi pT3-pT4 (escluso pT3N0 nella laringe glottica)

• Infiltrazione linfo-vascolare e perineurale

• Grading elevato

• Coinvolgimento del IV e V livello linfonodale per cavo orale e orofaringe (rischio minore)

• Variante istologica carcinoma adenoidocistico

Il trattamento chemioterapico (cisplatino) concomitante alla radioterapia viene preso in considerazione quale trattamento post-operatorio standard nei pazienti operati con margini di resezione positivi e/o con estensione linfonodale extracapsulare. La schedula di Cisplatino settimanale 40 mg/mq ha ottenuti risultati sovrapponibili alla schedula trisettimanale in questo setting. Si considera adeguato un intervallo non superiore alle 6-8 settimane tra resezione chirurgica e radioterapia o radio-chemioterapia adiuvante.

In pazienti candidati ad un trattamento radio (chemio) terapico radicale, lo schema di trattamento dipende dall'estensione di malattia

Volumi ad Alto rischio: tumore primitivo e stazioni linfonodali coinvolte; generalmente 70 Gy (2 Gy/frazione) - 66 Gy (2.2 Gy/frazione; 30 frazioni); 5 frazioni a settimana per 6-7 settimane.

Volumi a rischio Basso / Intermedio: sedi con rischio/sospetto di invasione subclinica; generalmente 54- 57 Gy / 60-63 Gy.

Tecniche/Volumi: Si raccomanda delivery con tecnica IMRT/VMAT o Tomotherapy. I volumi clinici di trattamento vengono definiti sulla base delle guidelines internazionali. La valutazione brachiterapica è riservata a casi selezionati. In merito all'utilizzo di adroni, ad oggi, la rimborsabilità del SSN italiano è prevista solo in determinate situazioni cliniche regolamentate dai LEA (Livelli Essenziali di Assistenza)

Pazienti con pace maker o defibrillatore : valutazione del rischio di danneggiamento e monitoraggio nel corso del trattamento radiante

Principi di trattamento nella malattia localmente avanzata

La terapia standard nella malattia localmente avanzata prevede la monoterapia a base di Cisplatino 100 mg/mq giorni 1, 22 e 43 concomitante alla radioterapia. In alternativa, cisplatino 40 mg/mq settimanali. La schedula con carboplatino+5FU può essere considerata ugualmente efficace. Per i pazienti unfit per chemioterapia a base di platino, alla radioterapia può essere associato cetuximab, anticorpo monoclonale anti-EGFR. Per i tumori con alto burden locoregionale e tumori ipofaringo/laringei, in casi selezionati può essere proposto un trattamento chemioterapico di induzione a tre farmaci (regime Cisplatino 75 mg/mq + Docetaxel 75 mg/mq + 5-FU 750 mg/mq/die in i.c. di 5 giorni ogni 21 giorni, TPF) prima del trattamento locoregionale quando si voglia raggiungere la finalità di preservazione d'organo in alternativa alla demolizione chirurgica.

Metastasi linfonodali da carcinoma occulto

I pazienti che presentano metastasi linfonodali laterocervicali da neoplasia squamosa dei livelli I-III e IVA con tumore primitivo ignoto vengono usualmente curati come se fossero affetti da un tumore del distretto testa-collo. In generale, se lo stadio è favorevole (N1 senza ECE) e se è stato effettuato uno svuotamento radicale del collo, può essere condivisa con il paziente la decisione di erogare una RT postoperatoria oppure di eseguire un follow-up intensivo, riservando il trattamento radicale alla eventuale comparsa del T. In caso di uno stadio avanzato dell'N (N>1 e con ECE) la RT post-operatoria è invece obbligatoria e può essere presa in considerazione l'associazione con la chemioterapia (cisplatino). L'associazione CT-RT può essere anche considerata come trattamento radicale senza chirurgia per gli istotipi squamosi HPV+ e indifferenziati EBV+.
Per N1 HPV+ ed EBV+ la RT esclusiva può essere proposta in alternativa alla Chirurgia come trattamento radicale

Principi di terapia della malattia sistemica

I pazienti candidati alla terapia sistemica devono essere valutati in base al performance status, alla presenza di sintomi, alla sede di malattia e alla velocità di crescita, all' aspettativa di vita nonchè l'espressione di PD- L1 (Programmed Death-Ligand 1, ligando di morte cellulare programmata-1) sulla superficie delle cellule tumorali e delle cellule immuni presenti nel microambiente. Nei tumori squamocellulari del distretto testa collo si calcola il combined positive score (CPS) che indica l'espressione di PD-L1 sia nel tumore sia nelle cellule immunitarie infiltranti il microambiente tumorale. Nei pazienti fit Performance status 0-1 e CPS=0 la chemioterapia a base di sali di platino associata a cetuximab (regime "Extreme" con il 5 fluorouracile o "extreme like" con la combinazione platino taxano) rappresenta lo standard di prima linea (non rinofaringe, non ghiandole salivari). Nei pazienti fit con CPS≥1 la scelta della monoterapia con l'anticorpo anti PD1 Pembrolizumab o dell'associazione Pembrolizumab chemioterapia dipende da molti fattori (si preferisce la monoterapia nei pazienti con basso carico di malattia, recidiva non locoregionale,CPS>20; nei pazienti sintomatici con malattia in rapida crescita e recidiva locoregionale si preferisce l'associazione di chemioterapia a base di Cisplatino 5FU e Pembrolizumab). Nei pazienti ricaduti localmente o a distanza entro sei mesi dall'ultima dose di Cisplatino ricevuto nel setting adiuvante o metastatico la monoterapia con un altro anti PD1, Nivolumab, può essere indicata. Per la II^ linea e successive, l'avvento dell'immunoterapia ha cambiato lo scenario terapeutico, i pazienti che hanno ricevuto in prima linea l'immunoterapia beneficiano di chemioterapia (nei pazienti fit considerare anche schema extreme like). Nei pazienti in progressione dopo chemioterapia può essere proposta l'immunoterapia in monoterapia, nei pazienti in linee successive o unfit sono da considerarsi le monoterapie a base di metotrexate, taxani, gemcitabina, vinorelbina, mitoxantrone e fluoropirimidine .

- Metastasis Directed Therapy (MDT) chirurgica o con radioterapia stereotassica ablativa (SABR/SBRT).
- Chirurgia Palliativa su sedi secondarie
- Radioterapia palliativa
- Elettrochemioterapia
- Ipertermia