



**GRUPPO DI STUDIO
TUMORI DEL TESTA-COLLO**

TUMORI DELLA LARINGE

A cura di:

Mauro Magnano

TUMORE DELLA LARINGE

Storia Naturale

Il carcinoma della laringe è uno delle forme neoplastiche maligne più comuni nel distretto della testa e del collo. Nel 2008 i casi sono stati stimati in 151.000 nel mondo (Rapporto M/F: 2 maschi e 0.3 femmine) .

Il percorso diagnostico e la corretta programmazione terapeutica è conseguenza della conoscenza della storia naturale della neoplasia. La storia naturale dei carcinomi squamocellulari della laringe è caratterizzata dalla crescita locale e dalla diffusione nei linfonodi del collo, mentre negli stadi avanzati, dalla comparsa di malattia a distanza.

In considerazione della caratteristiche di evoluzione da lesioni leucoplasiche o eritroplasiche a sede per esempio glottica, il corretto inquadramento della malattia non può prescindere dalla valutazione endoscopica e istologica della malattia.

Negli ultimi decenni lo sviluppo della chirurgia endoscopica (CO2 laser) e le tecniche di chirurgia conservativa della laringe ed inoltre con l'avanzare prepotente delle tecniche non chirurgiche di preservazione d'organo mediante chemio-radioterapia , se da un lato hanno permesso il mantenimento delle funzioni della laringe dall'altra non si sono accompagnate ad un miglioramento sostanziale della sopravvivenza libera da malattia. Questo fatto trova in parte spiegazione nella comparsa di metastasi a distanza e la insorgenza di secondi tumori.

Tumore primitivo

La corretta valutazione dell'estensione della neoplasia primitiva è necessaria per una corretta definizione diagnostica ed una conseguente adeguata programmazione terapeutica.

Lo sviluppo ed il miglioramento delle attrezzature chirurgiche e delle tecniche ricostruttive hanno consentito di ottenere risultati oncologici e funzionali ottimali. Queste metodiche richiedono tuttavia una programmazione accurata e multidisciplinare, per cui la stadiazione non è finalizzata solo alla terapia della neoplasia ed alla definizione prognostica, ma anche alla riabilitazione funzionale (Chiesa, Tumori, 2001).

Metastasi laterocervicali

La presenza di metastasi linfonodali regionali, particolarmente frequenti negli stadi avanzati, condiziona la prognosi riducendo di oltre il 50% la probabilità di guarigione della neoplasia, in particolare quando sia presente rottura capsulare con possibile invasione dei tessuti circostanti. Pertanto la programmazione terapeutica deve considerare la presenza di invasione metastatica linfonodale .

Le diverse sedi laringee si differenziano tra loro per la possibilità di invasione linfonodale: i tumori sovraglottici grazie ad una ricca rete linfatica bilaterale hanno maggiore probabilità di metastatizzare, mentre i tumori glottici , in particolare nelle fasi precoci (T1-2) metastatizzano raramente.

La possibilità di valutare istologicamente la presenza di metastasi linfonodali anche nei casi clinicamente N0 (micrometastasi) è indispensabile soprattutto quando questi piccoli focolai metastatici possono presentare rottura della capsula linfonodale con invasione dei tessuti molli perilinfonodali nel 20% - 35% dei casi (Myers, Cancer 2001; Kowalski, Am J Surg 1998; Woolgar Br J maxillo-fac Surg 1999; Russolo, Laryngoscope 2002) influenzando così l'evoluzione della neoplasia favorendo recidive regionali e metastasi a distanza.

Metastasi a distanza

L'incidenza di metastasi a distanza globalmente è compresa tra 11-14% e i tumori più metastatizzanti della laringe sono quelli sovraglottici. Le sedi più frequenti sono polmone (45%), ossa (27%), fegato (11%).

E' la presenza di linfonodi cervicali metastatici il fattore favorente la comparsa di metastasi a distanza.

Secondi tumori

Secondi tumori sincroni si riscontrano nel 3% circa dei pazienti (la loro distribuzione per organi e/o distretti è la seguente: testa e collo 39%, polmone 32%, esofago 27%, altri 2%). Secondi tumori metacroni hanno un tasso annuo costante di comparsa del 4%.

Iter Diagnostico

- Anamnesi.
- Eventuale presenza di neoplasie (specificando sede ed istologia) nei consanguinei (nonni, genitori, zii, fratelli, figli)
- Eventuali pregresse neoplasie e precancerosi e loro sede, epoca di diagnosi e trattamento.
- Abitudini voluttuarie, con particolare riferimento al consumo di tabacco ed alcool (tipo, quantità, data di inizio, eventuale data di cessazione dell'abitudine).
- Attività lavorative, durata dell'attività ed eventuale contatto con sostanze nocive (segnalare anche eventuale esposizione a fumo passivo).
- Data di inizio della attuale sintomatologia, eventuali procedure diagnostiche e terapeutiche già eseguite.
- Esame obiettivo generale
- Segnalare in particolare le condizioni generali riportando il Performance Status secondo la classificazione di Karnofsky;

KARNOFSKY Performance Status

100: normale, non evidenza di malattia
 90: svolge attività normale, modesti segni di malattia
 80: attività normale con sforzo; qualche segno di malattia
 70: inabile al lavoro; può accudire sé stesso
 60: necessita assistenza solo occasionalmente
 50: necessita assistenza continuativa e di frequenti cure mediche
 40: non può accudire sé stesso, necessita terapie speciali ed assistenza continue
 30: molto compromesso; è indicata l'ospedalizzazione
 20: molto grave, ospedalizzazione necessaria con terapie di supporto
 10: moribondo, stato preagonico e agonico
 0: morto

- Visita clinica con fibroscopia
- Biopsia
- TC / RM collo
- ETG collo
- TC torace
- **PET-TC per III-IV stadi**
- **Videostroboscopia**
- Valutazione odontoiatrica
- Valutazione della fonazione e della deglutizione (se indicato)
- Valutazione stato generale

NOTE

Esame obiettivo loco-regionale:

si valuta l'estensione della neoplasia, le possibili alterazioni funzionali (motilità laringea, deglutizione), la estensione a sedi e sottosedì, il numero, il livello, le dimensioni e le caratteristiche dei linfonodi.

Fibroscopia faringo-laringea è l' esame indispensabile eseguito in tutti i pazienti.

I tumori glottici vanno possibilmente valutati anche con laringostroboscopia.

Diagnostica patologica

La biopsia della lesione primitiva deve essere condotta in modo incisionale, evitando di alterare le caratteristiche della lesione: è consigliabile eseguire la biopsia sui margini della lesione per fornire

al patologo tessuto vitale e significativo e consentire lo studio del passaggio tra tessuto sano e patologico. Nei tumori iniziali la biopsia può essere escissionale a scopo diagnostico curativo.

“Qualora l’atto diagnostico richieda la tracheotomia per obiettive difficoltà di intubazione per stenosi laringea (ad esempio per neoplasie avanzate o per sospette recidive locale dopo chemioradioterapia) ovvero esistano controindicazioni all’anestesia generale, può essere eseguita una biopsia tru-cut ecoguidata in regime ambulatoriale (Ansarin, Cancer, 2006)” (De Vincentiis, 2011).

Diagnostica per immagini

La TAC collo , possibilmente multistrato, è considerata la tecnica migliore per studiare radiologicamente la neoplasia della laringe.

“La valutazione ottimale del collo – se non necessitano studi particolari quali ad esempio i rapporti tra masse cervicali e fascio vascolo-nervoso – è rappresentata dall’ecografia; qualora si utilizzi un’altra metodica per immagini (TAC, RM) per stadare la neoplasia primitiva, questa va estesa anche allo studio del collo in alternativa all’ecografia” (De Vincentiis, 2011).

La RMN del collo trova indicazione soprattutto se condotta con apparecchiature di ultima generazione e per lo studio di lesioni del piano gl’ottico.

Ricerca di eventuali metastasi a distanza e/o seconde neoplasie.

La PET per completare la stadiazione negli stadi III-IV, in alternativa alla PET, TC torace addome pelvi e scintigrafia ossea.

Classificazione (cTNM e pTNM) (TNM, 2010).

Sedi anatomiche

Glottide (Commissura laringea anteriore e posteriore, Corde vocali vere)

Sovraglottide (Epiglottide sopra- e sotto-ioidea, Plica ariepiglottica – versante laringeo, Aritenoide, False corde)

Sottoglottide

Laringe Sovraglottica

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumore limitato ad una sola sottosedo della sovraglottide, con motilità normale delle corde vocali. **T2:** Tumore che invade la mucosa di più di una delle sottosedo adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (ad esempio mucosa della base della lingua, vallecchia, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione della laringe

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

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

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

N0 assenza di metastasi linfonodali regionali;

N1 metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;

N2a metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;

N2b metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;

N2c metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm; **N3** metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

O: Tis,N0,M0

I: T1,N0,M0

II: T2,N0,M0

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

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

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

IVC: ogni T,ogni N, M1

Laringe glottica

Tis: Carcinoma *in situ*

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

T1a: Lesione di una sola corda vocale

T1b: Lesione di entrambe le corde vocali

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

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

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

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

N0 assenza di metastasi linfonodali regionali;

N1 metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;

N2a metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;

N2b metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;

N2c metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm; **N3** metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

O: Tis,N0,M0

I: T1,N0,M0

II: T2,N0,M0

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

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

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

IVC: ogni T,ogni N, M1

Laringe sottoglottica

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumore limitato alla sottoglottide.

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

T3: Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali

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

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

N0 assenza di metastasi linfonodali regionali;

N1 metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;

N2a metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;

N2b metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;

N2c metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm; **N3** metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

O: Tis,N0,M0

I: T1,N0,M0

II: T2,N0,M0

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

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

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

IVC: ogni T,ogni N, M1

Iter terapeutico

La proposta terapeutica deriva da una accurata valutazione multidisciplinare della lesione e dalla valutazione di possibili alternative terapeutiche alla chirurgia fornite dalla radioterapia associata o meno alla chemioterapia, alternative in grado di offrire risultati analoghi con migliori esiti funzionali; oppure terapie complementari alla chirurgia, in grado di risolvere eventuali limiti microscopici di radicalità riducendo la probabilità di recidiva loco-regionale.

La decisione del miglior trattamento per il paziente scaturisce non solo da considerazioni tecniche, ma deve tenere conto anche della storia naturale della neoplasia, delle condizioni generali del paziente e della sua capacità di accettare e superare le limitazioni funzionali ed estetiche derivanti dall'intervento chirurgico.

L'opzione terapeutica deve considerare le variabili legate al tumore (istotipo, caratteristiche biologiche, localizzazione ed interessamento di sottosedì, presenza di metastasi regionale e a distanza) e legate al paziente (come età, sesso, patologie concomitanti, compliance, stato socioeconomico, sede di residenza e la volontà del paziente).

“In considerazione della possibilità di metastasi linfonodali e del loro impatto prognostico sfavorevole, la programmazione deve prevedere il trattamento del complesso tumore primitivo-aree linfatiche, tenendo conto dei concetti di radicalità oncologica e della qualità della vita conseguente all'intervento chirurgico” (De Vincentiis, 2011).

Lesioni precancerose (LIN I-III, carcinoma in situ)

Escissione radicale per via endoscopica (cordectomia I-II tipo nelle lesioni glottiche e biopsia escissionale nelle lesioni sovraglottiche), ove tecnicamente possibile; altrimenti (in particolare nelle lesioni sottoglottiche) biopsia diagnostica in laringoscopia o mediante tru-cut sottoguida ecografia in previsione di ulteriori trattamenti a scopo curativo.

Carcinoma sopraglottico

***T1 opzione**

tra chirurgia endoscopica con Laser CO2 (nei casi con adeguata esposizione)

radioterapia tranne che nei casi con insufficienza respiratoria cronica (radioterapia unica opzione) o già irradiati (unica opzione la chirurgia).

***T2 opzione**

tra radioterapia

laringectomia sopracricoidea

trattamento Laser CO2.

Margini

negativi: in assenza di metastasi linfonodali indicato follow-up

“close” : **follow up endoscopico stretto e imaging periodico**

positivi : ripresa chirurgica o Radioterapia

Linfonodi

pN1 : **eventuale RT**

pN+/ECE: CT/RT

*T3 – T4a ogni N opzione

Radiochemioterapia alternata o concomitante

(Radiochemioterapia riservata a pazienti che rifiutino la chirurgia)

Radioterapia + Cetuximab se pazienti non adeguati a Chirurgia o RadioChemioterapia.

Laringectomia totale e dissezione del collo seguita da RT e/o CT/RT (fattori di rischio)

Laringectomia sopracricoidea e dissezione del collo riservata a casi selezionati : non eccessiva invasione cartilaginea (con minima estensione sottoglottica ed invasione dello spazio preepiglottico) seguita da RT e/o CT/RT se presenti fattori di rischio.

Chemioterapia di induzione

se risposta RT o CT/RT

se non c'è risposta chirurgia

Radioterapia definitiva

se non c'è risposta chirurgia di salvataggio (**dove possibile anche conservativa**)

Carcinoma Glottico

Premessa.

Stadio iniziale

Il trattamento dei pazienti con carcinoma glottico in fase iniziale deve perseguire la radicalità oncologica, la preservazione delle funzioni d'organo, possibilmente con una sola modalità di terapia per contenere effetti collaterali e costi . La prognosi dei carcinomi diagnosticati in stadio precoce è generalmente buona .

In letteratura emerge che la percentuale di controllo locale dopo trattamento Laser varia approssimativamente dall'80% al 90% per i T1 e dal 70% all'85% per i T2.

Il controllo locale dopo chirurgia aperta parziale della laringe varia tra il 90% ed il 95% per le neoplasie T1 e tra il 70% ed il 90% per le forme T2. La chirurgia aperta della laringe risulta gravata da una maggiore morbilità rispetto al trattamento Laser (ad es. tracheotomia temporanea, posizionamento di un sondino nasogastrico, tempi di ospedalizzazione superiori) e da una maggior frequenza di complicanze (ad es. fistole, infezioni, emorragie).

Il controllo dopo radioterapia è tra l'85% ed il 94% per i T1 e tra il 70% e l'80% per i T2.

La chirurgia endoscopica con laser a CO2 risulta meno capace di controllare le forme T2 glottiche o sopraglottiche che si estendono alla commissura anteriore, così come quei casi T2 in cui la motilità cordale risulta ridotta da possibile coinvolgimento degli spazi paraglottici, come pure la chirurgia laser presenta difficoltà nel controllare le lesioni che coinvolgono il fondo del ventricolo o si medializzano verso il petiolo dell'epiglottide.

“La chirurgia verticale in laringofissura è oggi da considerarsi obsoleta in quanto l’apertura della cartilagine laringea crea una potenziale via di fuga extralaringea di un’eventuale recidiva locale, difficilmente recuperabile” (De Vincentiis, 2011).

Stadio avanzato

Il trattamento delle forme avanzate di carcinoma del piano glottico prevede interventi di laringectomia conservativa o totale della laringe, radioterapia o chemioradioterapia, trattamenti combinati.

La laringectomia conservativa sopracricoidea, ed in particolare la CHEP e la CHP, è indicata nel trattamento dei T3 con corda vocale mobile e in selezionati T4a ad estensione anteriore senza o con limitato coinvolgimento della cartilagine tiroidea. La laringectomia totale rimane il trattamento d’elezione in circa il 20% dei tumori laringei.

Nelle forme avanzate che coinvolgono le aritenoidi o lo spazio interaritenoidico, che interessano diffusamente lo spazio sottoglottico (in particolare posterolateralmente), l’area post-cricoidea e la parete laterale dell’ipofaringe, non trovano indicazione in un trattamento con chirurgia subtotale.

La estensione sottoglottica ed una diffusione neoplastica ai linfonodi paratracheali, sono considerati importanti fattori di rischio per recidive peristomali.

* cTisT1 N0 opzione

tra chirurgia endoscopica con Laser CO2 (nei casi con adeguata esposizione)
radioterapia

* cT2 N0 opzione

tra radioterapia
laringectomia sopracricoidea
chirurgia endoscopica con Laser CO2.

Margini

negativi: e assenza di metastasi linfonodali indicato follow-up

“close” < 1 mm : **follow endoscopico stretto e imaging periodico (se margine superficiale , se spazio paraglottico negativo)** eventuale II look
Laser

positivi: II look Laser o Radioterapia

* cT3-T4 N0 opzione

tra **T4a** chirurgia radicale (laringectomia totale) +/- dissezione linfonodale del collo
chirurgia conservativa (laringectomia sovracricoidea) +/- dissezione linfonodale del collo

No fattori di rischio :

Follow up

Margini

negativi: e assenza di metastasi linfonodali indicato follow-up

“close” < 1 mm : **follow endoscopico stretto e imaging**

positivi +/- ECE: CT/RT o RT

Altri fattori di rischio :

RT

*** cT1-4a N+** opzione

tra laringectomia conservativa con dissezione del collo

laringectomia totale con dissezione del collo

CT/RT concomitante o alternata

CT di induzione seguita da RT o CT/RT

RT + cetuximab se pazienti non adeguati a Chemioterapia.

***cT4b N0-3** opzione

tra CT/RT concomitante o alternata

RT

CT di induzione seguita da RT o CT/RT

in caso di residuo su N+ : chirurgia su N

residuo su T : chirurgia su T

RT + cetuximab se pazienti non adeguati a Chemioterapia.

Margini

negativi: e assenza di metastasi linfonodali indicato follow-up

“close” < 1 mm : **follow endoscopico stretto e imaging**

positivi +/- ECE: CT/RT o RT

Altri fattori di rischio :

RT

Carcinoma sottoglottico

*** cT1 N0** opzione

tra chirurgia conservativa

chirurgia radicale (laringectomia totale)

se fattori di rischio RT o CT/RT

radioterapia esclusiva

se persistenza chirurgia di salvataggio

***cT2 N0** opzione

tra chirurgia conservativa

chirurgia radicale (laringectomia totale)

se fattori di rischio RT o CT/RT

radioterapia esclusiva

se persistenza chirurgia di salvataggio

***cT3N0** opzione

tra chirurgia radicale (laringectomia totale)

se fattori di rischio RT o CT/RT

radioterapia esclusiva

se persistenza chirurgia di salvataggio

***T4N0, T1-4 N+** opzione

tra laringectomia totale allargata

se fattori di rischio RT o CT/RT

CT/RT concomitante

CT di induzione seguita da RT o CT/RT

RT + cetuximab se paziente inadeguato per CT

se persistenza chirurgia di salvataggio