



TUMORI DEL RINOFARINGE: Il ruolo dell'imaging nel percorso diagnostico

A cura di:

Massimo Petracchini

Maria Grazie Ruo Redda

Giovanni Succo

Il tumore del rinofaringe in Europa ha incidenza annuale di 1.1 casi su 100000 abitanti (4760 nuovi casi all'anno); c'è una maggiore incidenza negli uomini rispetto alle donne. La sopravvivenza a 1 anno è del 76% ed a 5 anni del 50%, senza una significativa differenza fra i sessi. C'è invece una correlazione tra la sopravvivenza e l'età d'insorgenza della malattia: a 5 anni la sopravvivenza dei più giovani (15-45 anni) è del 72%, mentre è solo del 36% nei pazienti più anziani (65-74 anni). Il primo segno di malattia è spesso la presenza di adenopatie latero-cervicali; la diagnosi è fatta sovente con biopsie sul rinofaringe sotto guida endoscopica.

Dal punto di vista istopatologico sono compresi 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.

La radioterapia esclusiva o preferibilmente in associazione alla chemioterapia e' tradizionalmente il trattamento elettivo per i carcinomi del rinofaringe, con potenzialità 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, nonché al salvataggio delle ricadute regionali o, eccezionalmente, locali (in alternativa alla re-irradiazione).

La stadiazione del tumore del rinofaringe segue le indicazioni della International Union Against Cancer (UICC) e della American Joint Committee on Cancer (AJCC):

T:

T1: Tumore confinato al nasofaringe .

T2a: Tumore con estensione all'orofaringe o alle cavità nasali

T2b: Tumore con estensione allo spazio parafaringeo

T3: Tumore che infiltra le strutture ossee della base cranica e/o i seni paranasali.

T4 Tumore con estensione endocranica e/o con interessamento dei nervi cranici, dell'ipofaringe, dell'orbita e dello spazio masticatorio.

N (Linfonodi loco-regionali):

N1: Linfonodi latero-cervicali unilaterali; linfonodi retro faringei uni- o bilaterali (≤ 6 cm come maggiori dimensioni), al di sopra della fossa sovraclaveare.

N2: Linfonodi latero-cervicali bilaterali (≤ 6 cm di dimensioni), al di sopra della fossa sovraclaveare.

N3: Metastasi linfonodali (> 6 cm -N3a- o nella fossa sovraclaveare -N3b-)

Metastasi a distanza (M):

M0: No metastasi a distanza

M1: Metastasi a distanza

Stadi:

Stadio 0: T in situ N0 M0

Stadio I: T1 N0 M0

Stadio II: T1 N1 M0 – T2 N0, N1 M0

Stadio III: T1, T2 N2 M0 – T3 N0, N1, N2 M0

Stadio VIA: T4 N0, N1, N2 M0

Stadio IVB: Qualsiasi T N3 M0

Stadio IVC: Qualsiasi T Qualsiasi N M1

Le procedure di stadiazione di routine suggerite in letteratura sono la valutazione clinico-anamnestica (inclusa la valutazione neurologica dei nervi cranici), la valutazione laboratoristica (inclusi i test di funzionalità epatica), **Rx torace**, rinoscopia, **Risonanza Magnetica (RM) o Tomografia Computerizzata (TC) con mdc del rinofaringe (inclusa la base cranica) e del collo. La RM è da preferirsi, se disponibile (livello di evidenza III B). La TC può essere più utile, in casi selezionati, per valutare le strutture ossee.**

Per la RM devono ovviamente essere prese in considerazione le controindicazioni relative ed assolute all'esecuzione dell'esame (ad esempio portatori di Pace.Maker o pazienti claustrofobici). La RM dovrebbe inoltre essere eseguita con somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto: è pertanto necessaria una valutazione preliminare di eventuali allergie e della funzionalità renale. La RM, a causa dei lunghi tempi di acquisizione, può essere gravata da artefatti da movimento: il suo uso è pertanto da valutare in pazienti con difficoltà respiratorie o in pazienti che abbiano difficoltà a mantenere una adeguata immobilità durante l'acquisizione delle scansioni.

La TC, se eseguita per la sola valutazione delle strutture ossee, può essere eseguita anche solo in condizioni basali. Per la valutazione della neoplasia deve invece essere somministrato mezzo di contrasto per via endovenosa; anche in questo caso è necessaria una valutazione preliminare di eventuali allergie e della funzionalità renale. Un limite della TC è la presenza di artefatti da protesi metalliche dentarie non rimovibili; tali artefatti, pur presenti, sono meno significativi nelle immagini RM.

Le lesioni in *stadio T1* (confinata al rinofaringe) possono determinare un ispessimento ed una asimmetria della mucosa rinofaringea, che nelle scansioni T2 pesate mostra, in RM, un aspetto meno iperintenso rispetto alla mucosa sana e mostra inoltre un minor enhancement contrastografico. L'iperplasia linfatica della tonsilla faringea può essere differenziata dalla neoplasia per un aspetto "striato" sia nelle scansioni T2 pesate che dopo contrasto.

Le lesioni classificate come *stadio T2* si estendono nella cavità nasale (nel 22% dei casi) o nell'orofaringe. L'interessamento dello spazio parafaringeo (classificato come *stadio T2b*) determina una prognosi peggiore e può essere identificato, in RM, dalla perdita della normale

iperintensità di segnale in T1 del tessuto adiposo parafaringeo, con enhancement del tessuto neoplastico (che non deve essere confuso con l'enhancement del plesso venoso pterigoideo).

L'interessamento dei seni paranasali (*stadio 3* di malattia) avviene per estensione diretta: i seni mascellari sono interessati dopo l'estensione alla fossa nasale o alla fossa infratemporale. I seni etmoidali sono interessati dopo l'estensione alla fossa nasale. Il 25% dei pazienti mostra inoltre un interessamento del seno sfenoidale attraverso l'infiltrazione del clivus.

L'interessamento dei seni paranasali è evidenziato attraverso l'interruzione della continuità della parete del seno. Nell'esame TC il tumore può essere differenziato dall'ispessimento reattivo della mucosa perché quest'ultima è maggiormente ipodensa e mostra un minor enhancement contrastografico. Nelle immagini RM la mucosa ispessita ha un segnale iperintenso (ed uniforme) in T2 ed ha un minor enhancement rispetto al tumore.

L'interessamento dell'osso in RM è rilevabile attraverso la perdita della normale ipointensità di segnale (nelle scansioni T1 pesate basali) del midollo osseo. In TC si può rilevare invece un erosione o una sclerosi dell'osso; la sclerosi è però un segno non specifico che può esprimere sia fenomeni reattivi che segni di infiltrazione neoplastica diretta.

L'estensione intra-cranica, ipofaringea, orbitale o l'interessamento dei nervi cranici sono considerati come *stadio 4* di malattia. La RM dimostra l'estensione intra-craniale e l'interessamento dei nervi cranici meglio della TC.

L'estensione attraverso la fossa pterigopalatina e la fessura orbitaria inferiore rappresentano la più comune via di infiltrazione dell'orbita. L'interessamento orbitario a partire dalla fessura orbitaria superiore o dal seno cavernoso sono fenomeni meno frequenti.

L'estensione intra-cranica include l'infiltrazione meningea (solitamente evidenziata da un enhancement nodulare), la presenza di masse neoplastiche nella fossa cranica media e posteriore e l'infiltrazione peri-neurale (ad esempio lungo il nervo mascellare e le sue branche, lungo il nervo mandibolare o lungo il nervo vidiano). L'infiltrazione peri-neurale può determinare l'estensione neoplastica a distanza dal sito primario del tumore (ad esempio interessamento del nervo faciale dal nervo vidiano o del seno cavernoso dai nervi mandibolare o mascellare). L'infiltrazione peri-neurale è rilevabile, in RM, nelle immagini T1 pesate eseguite dopo somministrazione di contrasto come un enhancement nodulare. È importante ricordare che il nervo deve essere valutato lungo tutta la sua estensione perché possono essere presenti delle "skip lesions". Come segno indiretto nell'infiltrazione peri-neurale può essere evidenziato (nelle immagini RM e, soprattutto, TC) allargamento dei forami e dei canali ossei; questa è comunque una manifestazione piuttosto tardiva. L'interessamento del nervo mandibolare e mascellare è meglio evidenziato in RM nelle immagini coronali T1 pesate eseguite dopo contrasto.

Si definisce "encasement" dell'arteria carotide l'estensione del tessuto neoplastico oltre i 270° della circonferenza del vaso. Questo è un dato importante perché controindica un eventuale intervento chirurgico.

L'interessamento linfonodale è importante perché aumenta il rischio di ricorrenza locale ed è associato con un alto rischio di malattia metastatica, influenzando il management della malattia. L'interessamento linfonodale si verifica nel 60-90% dei casi: più frequente è l'interessamento dei linfonodi retrofaringei; segue poi, come frequenza, l'interessamento adenopatico dei linfonodi ai livelli II, III e IV e dei linfonodi sovra-claveari. L'interessamento linfonodale è più frequentemente bilaterale (contrariamente agli altri tumori squamocellulari del distretto capo-collo).

Molti criteri sono stati utilizzati per valutare l'interessamento linfonodale, in particolare le dimensioni. Le misure si basano sulla valutazione del diametro assiale dell'asse corto: i limiti superiori sono 1.5 cm per i livelli I e II e 1 cm per i livelli IV, V, VI e VII. Per i linfonodi retrofaringei il limite è invece di 8 mm. E' stato inoltre proposto come criterio il rapporto tra il maggior asse longitudinale ed il maggior asse assiale (se <2 sospetto per adenopatia metastatica). Linfonodi di morfologia tondeggianti con perdita dell'ilo possono suggerirne una natura adenopatica.

La necrosi è considerata un segno di alta specificità (100%) di adenopatia. La necrosi è visualizzata, in RM, come area iperintensa in T2 ed ipointensa in T1 con un orletto periferico di enhancement. In TC la necrosi è vista come area ipodensa con o senza orletto periferico di enhancement. TC ed RM hanno la stessa accuratezza diagnostica nella identificazione delle adenopatie necrotiche (rispettivamente 91% e 92%); l'ecografia è invece un po' meno accurata (85%). I linfonodi in rottura capsulare hanno un pessimo significato prognostico: la rottura capsulare è evidenziabile con un'estensione del tessuto adenopatico attraverso la capsula nel contesto dei tessuti molli. I linfonodi in rottura capsulare hanno un profilo irregolare e si associano a strie ispessite del tessuto adiposo circostante. La rottura capsulare si può associare ad infiltrazione delle strutture circostanti, come il muscolo sternocleidomastoideo o l'arteria carotide.

Localizzazioni metastatiche sono presenti nel 5-11% dei casi; la probabilità di avere una localizzazione metastatica aumenta con l'aumentare dello *stadio T* e (soprattutto) dello *stadio N* della malattia. Le più comuni localizzazioni sono scheletriche, toraciche (linfonodi mediastinici e nodi polmonari), epatiche e linfonodali sottodiaframmatiche. La presenza di localizzazioni metastatiche identifica uno *stadio IVC* di malattia.

La ricerca di metastasi a distanza (con scintigrafia ossea, TC del torace e dell'addome) è indicata nei pazienti a rischio (quelli con linfonodi positivi, specialmente in *stadio N3*) e nei pazienti con anomalie cliniche o laboratoristiche che possano farle sospettare (livello di evidenza III B).

L'uso della PET/TC non è ancora stato definito con certezza: si ipotizza comunque che questa metodica possa sostituire le tradizionali tecniche di stadiazione delle metastasi a distanza.

La PET (con ^{18}F FDG) si è dimostrata infatti molto sensibile nella identificazione delle metastasi scheletriche (70% rispetto al 37% della scintigrafia); la PET è tuttavia gravata da una bassa

specificità e da una scarsa risoluzione spaziale. L'utilizzo di apparecchiature PET/TC permette di avere una migliore risoluzione spaziale. La PET/TC ha dimostrato inoltre una specificità nella identificazione di localizzazioni metastatiche del 90% rispetto al 65% della PET ed al 15% della TC.

La **RM** dovrebbe essere utilizzata per valutare la risposta alla radioterapia o alla chemioradioterapia. Il follow-up dei pazienti include la valutazione clinica periodica del rinofaringe, del collo, dei nervi cranici e di eventuali disturbi sistemici che possano giustificare metastasi a distanza. Nei tumori con *stadio T3* e *T4*, la **RM** dovrebbe essere utilizzata (ogni 6-12 mesi) per valutare il rinofaringe e la base cranica nei primi anni dopo il trattamento.

Nel post trattamento la completa risposta metabolica nell'esame **PET/TC** ha un elevato fattore prognostico negativo. Un altro possibile ruolo di questa metodica è pertanto la valutazione nella risposta post trattamento ed il follow-up dei pazienti con tumore localmente avanzato.

Bibliografia

- Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v187-9.
- Julian Goh, Keith Lim. *Ann Accad Med Singapore* 2009 38; 809-816
- Manavis J, Sivridis L, Koukourakis MI. Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease. *Clin Imaging.* 2005 Mar-Apr;29(2):128-33.
- Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JT, Liao CT, Ko SF, Liu FY, Chin SC, Fan KH, Hsu CL. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Jan;36(1):12-22. Epub 2008 Aug 15.
- King AD, Teo P, Lam WW, Leung SF, Metreweli C. Paranasopharyngeal space involvement in nasopharyngeal cancer: detection by CT and MRI. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2000;12(6):397-402.
- Law A, Peters LJ, Dutu G, Rischin D, Lau E, Drummond E, Corry J. The utility of PET/CT in staging and assessment of treatment response of nasopharyngeal cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011 Apr;55(2):199-205.
- Chong VF, Ong CK. Nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Radiol.* 2008 Jun;66(3):437-47. Epub 2008 May 15.
- Chong VF, Khoo JB, Fan YF. Imaging of the nasopharynx and skull base. *Neuroimaging Clin N Am.* 2004 Nov;14(4):695-719.
- Chong VF, Khoo JB, Fan YF. Imaging of the nasopharynx and skull base. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2002 Nov;10(4):547-71,
- Alberico RA, Husain SH, Sirotkin I. Imaging in head and neck oncology. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004 Jan;13(1):13-35.