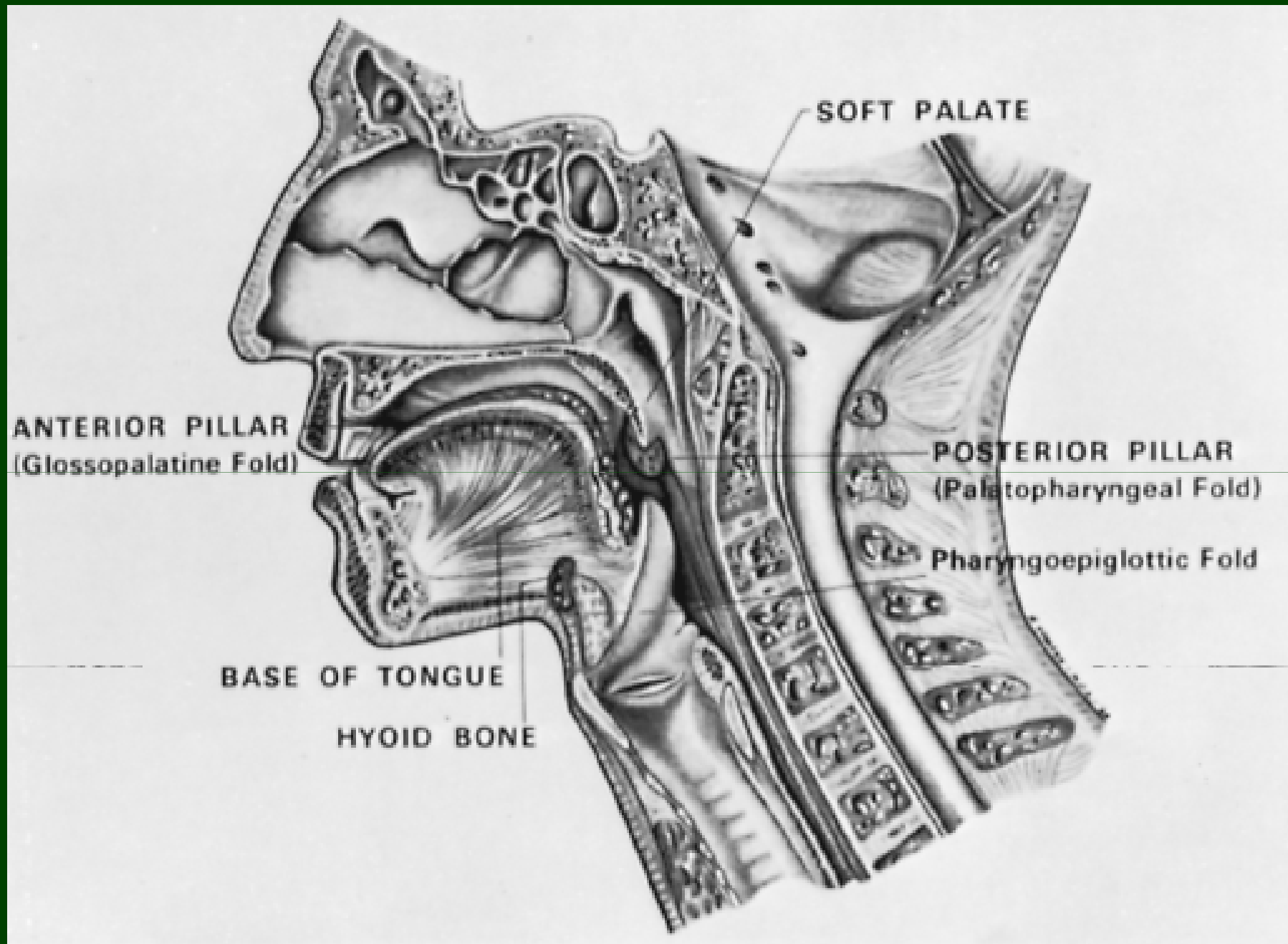


I tumori maligni della sfera ORL

La complessità dell'approccio terapeutico dei tumori maligni della sfera ORL dipende:

- Dalla **complessa anatomia della regione**, con presenza di strutture ad elevato significato funzionale, con la conseguente necessità di puntare sia alla radicalità oncologica, sia agli esiti funzionali dei trattamenti
- Dagli **aspetti epidemiologici**, che comportano la frequente coesistenza di patologie associate fumo ed alcool correlate
- Dalla disponibilità di **vari tipi di terapia** (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), con le problematiche di una possibile alternativa o integrazione



SOFT PALATE

ANTERIOR PILLAR
(Glossopalatine Fold)

POSTERIOR PILLAR
(Palatopharyngeal Fold)

Pharyngoepiglottic Fold

BASE OF TONGUE

HYOID BONE

Sedi e sottosedi anatomiche

- **Laringe:**
 - sovraglottica
 - glottica
 - sottoglottica
- **Fosse nasali**
- **Seni paranasali** (mascellari, frontali, etmoidali, sfenoidali)
- **Ghiandole salivari** (parotidi, sottomandibolari, sottolinguali, salivari minori)

Epidemiologia

10% dei tumori maligni negli uomini, 4% nelle donne

M:F=5:1, (>10:1 per laringe) Incidenza > Nord Italia

	M	F
Totale	36/100000	7 /100000
Laringe	20/100000	1.5/100000
Cavo orale	4.5/100000	1.5/100000
Orofaringe	3/100000	0.7/100000
Ipofaringe	2/100000	0.5/100000
Rinofaringe	1/100000	0.5/100000
Gh.Salivari	1/100000	1 /100000

Italia, 1988-1992, 13 Registri tumori

Eziologia

Fattori di rischio

- | | |
|-----------------------------|------------|
| • fumo di sigaretta | RR 4-5 : 1 |
| • alcool | RR 2-3 : 1 |
| • basso consumo vegetali | RR 1-2 : 1 |
| • I 3 fattori contemporanei | RR 10 : 1 |
- Fumo: anche sigari e pipa; betel. Relazione dose - effetto
 - Alcool: relazione dose - effetto
 - Basso consumo vegetali: sensibilità delle mucose a deficit antiossidanti; esperienze con beta-carotene

Eziologia

Altri fattori di rischio

- Adenocarcinomi naso-sinusali → lavorazione del legno e del cuoio
- Carcinomi squamosi di cavo orale e orofaringe → virus HPV (tipo 16 e 18)
- Carcinomi indifferenziati della rinofaringe → virus di Epstein-Barr (EBV)

Aspetti patogenetici

Lesioni pre-cancerose

- quadri clinici → leucoplachia, eritroplasia
- quadri anatomo-patologici → iperplasia benigna (ipercheratosi), displasia (lieve, moderata, severa), ca in situ

Early cancer

- microinvasivo
- ad estensione superficiale

Carcinoma invasivo

Anatomia patologica

Carcinoma epidermoide (SCHN)

- Istotipo più frequente
- Importanza del grading (G1 → G4)

Altri istotipi epiteliali

- Adenocarcinoma (seni paranasali, gh. salivari)
- Carcinoma muco-epidermoide (gh. salivari)
- Carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo
- Carcinoma baso-squamoso (basaloide)
- Carcinoma neuroendocrino (carcinoide, a piccole c.)

Anatomia patologica

Istotipi non epiteliali

- Sarcomi ossei
- Sarcomi delle parti molli
- Linfomi dell'anello di Waldeyer (LnH)
- Linfomi in sedi extralinfatiche
- Melanomi cutanei e mucosi
- Estesioneuroblastoma della doccia olfattoria
- Tumori glomici (gl. carotideo, temporale)

Prevenzione e diagnosi precoce

Screening → efficacia non definita

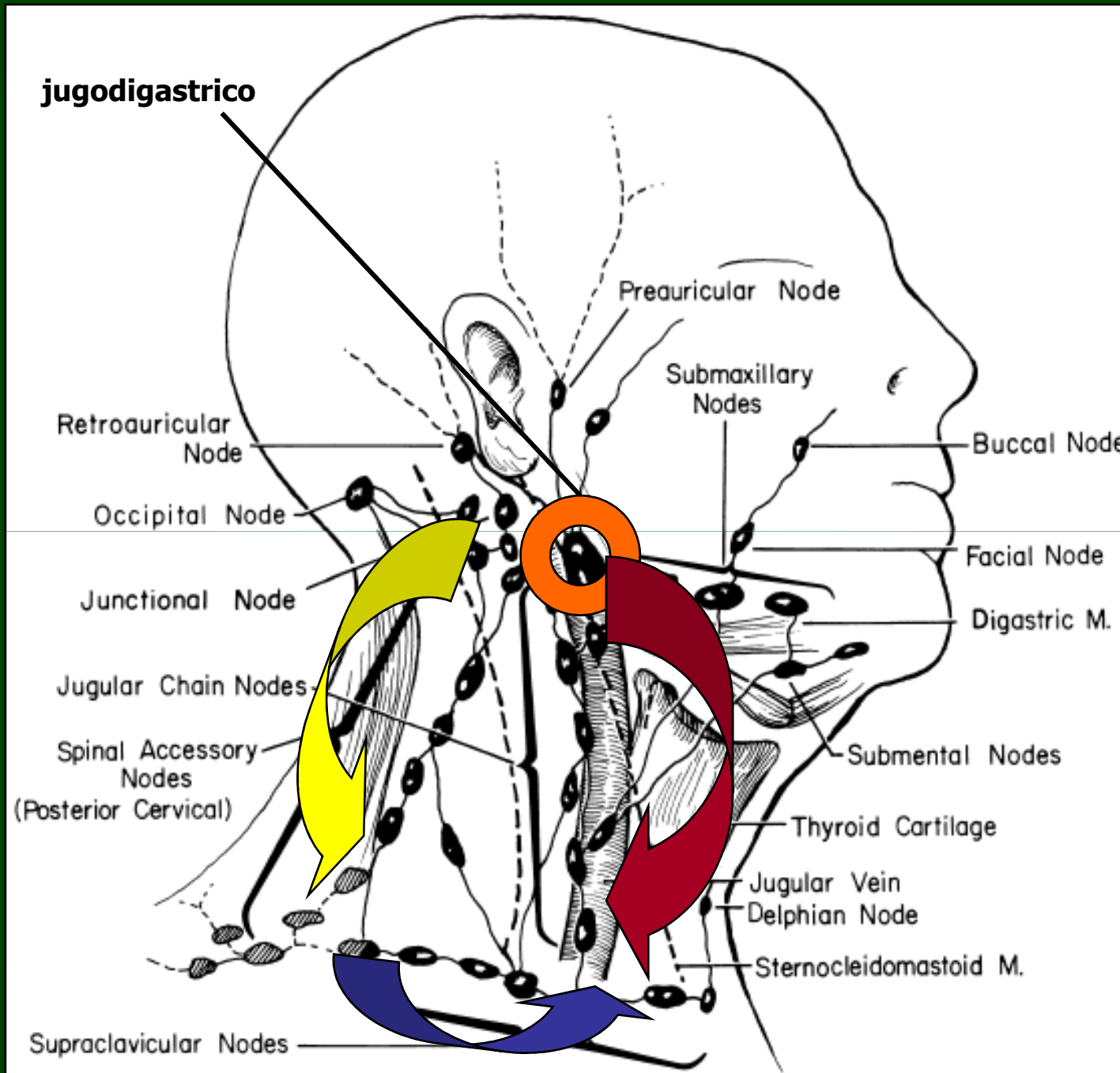
- Assenza di test specifici, necessaria valutazione clinica con competenze specialistiche
- Follow up difficoltoso nei casi a rischio

Ruolo del medico di medicina generale

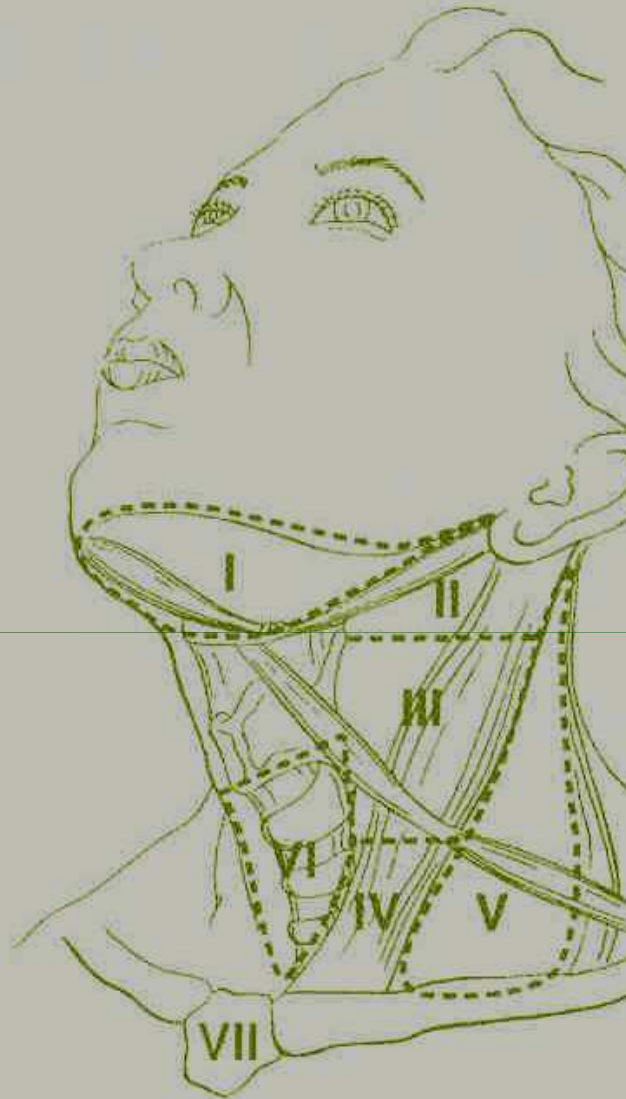
- Prevenzione primaria (fumo, alcool, alimentazione)
- Diagnosi precoce → individuazione dei quadri clinici (leuco - eritroplasie, noduli duri, ulcerazioni) e dei sintomi clinici (disfonia, disfagia, odinofagia, epistassi, ostruzione nasale) sospetti

Storia naturale del SCHN

- Crescita prevalentemente infiltrativa, condizionata da "vie preferenziali" e da "barriere anatomiche"
- Facilità di cancerizzazione multipla nel distretto ORL (*field cancerization*) o in distretti limitrofi (polmone, esofago); tumori sincroni nel 5% dei casi, tumori metacroni nel 15-20% dei casi
- Rapida infiltrazione della rete linfatica sottomucosa con elevata probabilità di metastasi linfonodali
- Interessamento linfonodale "per stazioni", in funzione della sede di T, crescita invasiva nei linfonodi
- Incidenza contenuta (< 10%) di metastasi a distanza



Livelli linfonodali del collo (Robbins)



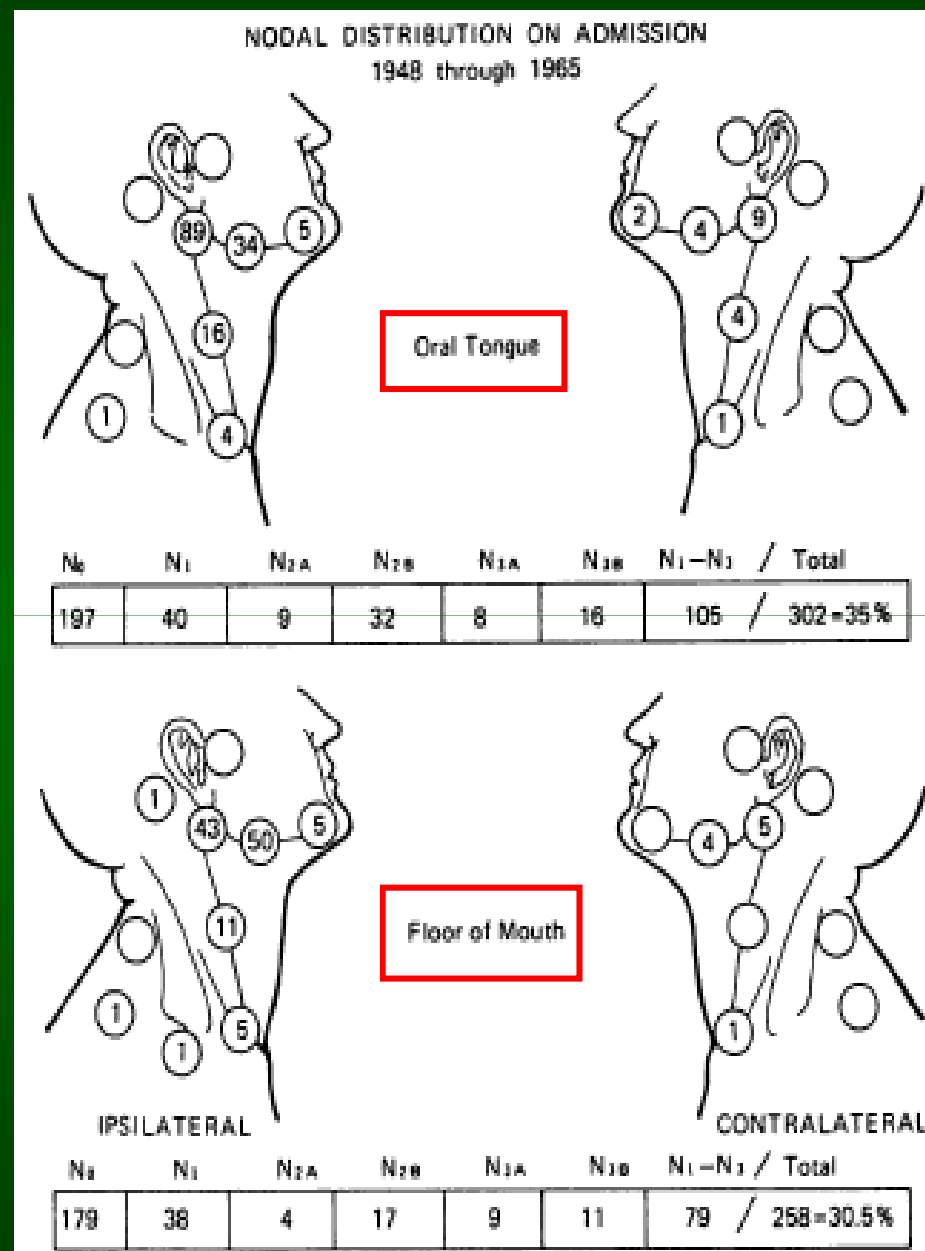
I Livello:	Sottomentonieri Sottomandibolari
II Livello:	Giugulari superiori
III Livello:	Giugulari medi
IV Livello:	Giugulari inferiori
V Livello:	Triangolo posteriore (linfonodi satelliti del nervo accessorio spinale e cervicali trasversi) (superiori, medi e inferiori, corrispondenti ai livelli che definiscono i linfonodi giugulari superiori, medi e inferiori)
VI Livello:	Prelaringei (Delfiani) Pretracheali Paratracheali
VII Livello:	Mediastinici superiori
Altri gruppi:	Sub-occipitali Retrofaringei Parafaringei Buccinatori (facciali) Preauricolari Peri- e intraparotidei

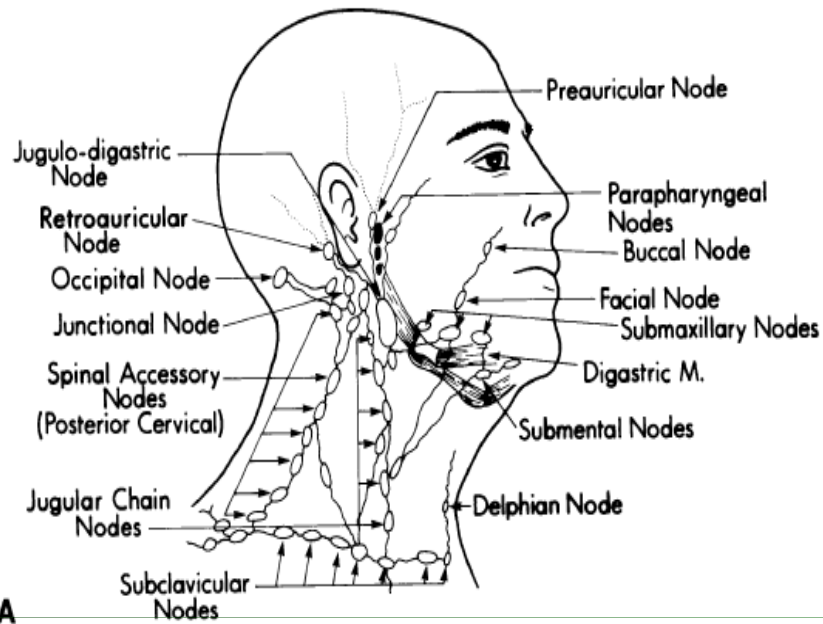
Modalità di interessamento linfonodale

La probabilità di metastasi linfonodali al collo varia con

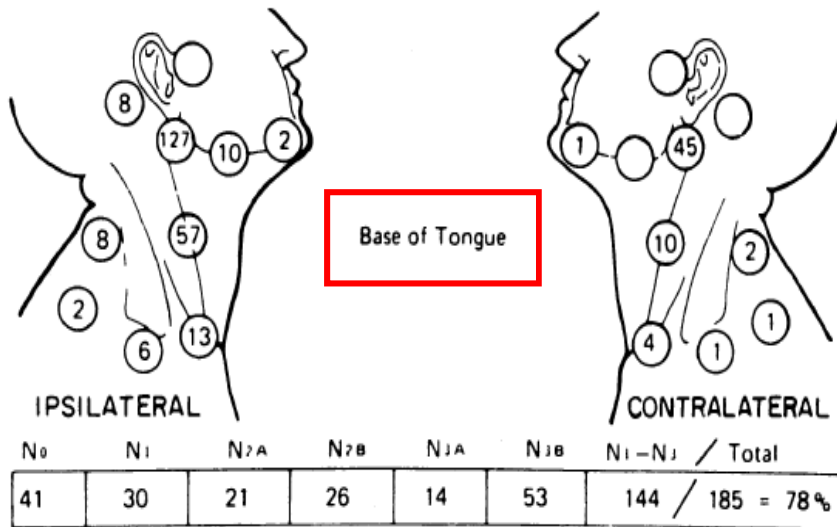
- sede di T
- dimensioni di T
- grading istologico

La sede di T condiziona anche i livelli che vengono interessati e il rischio di localizzazioni controlaterali

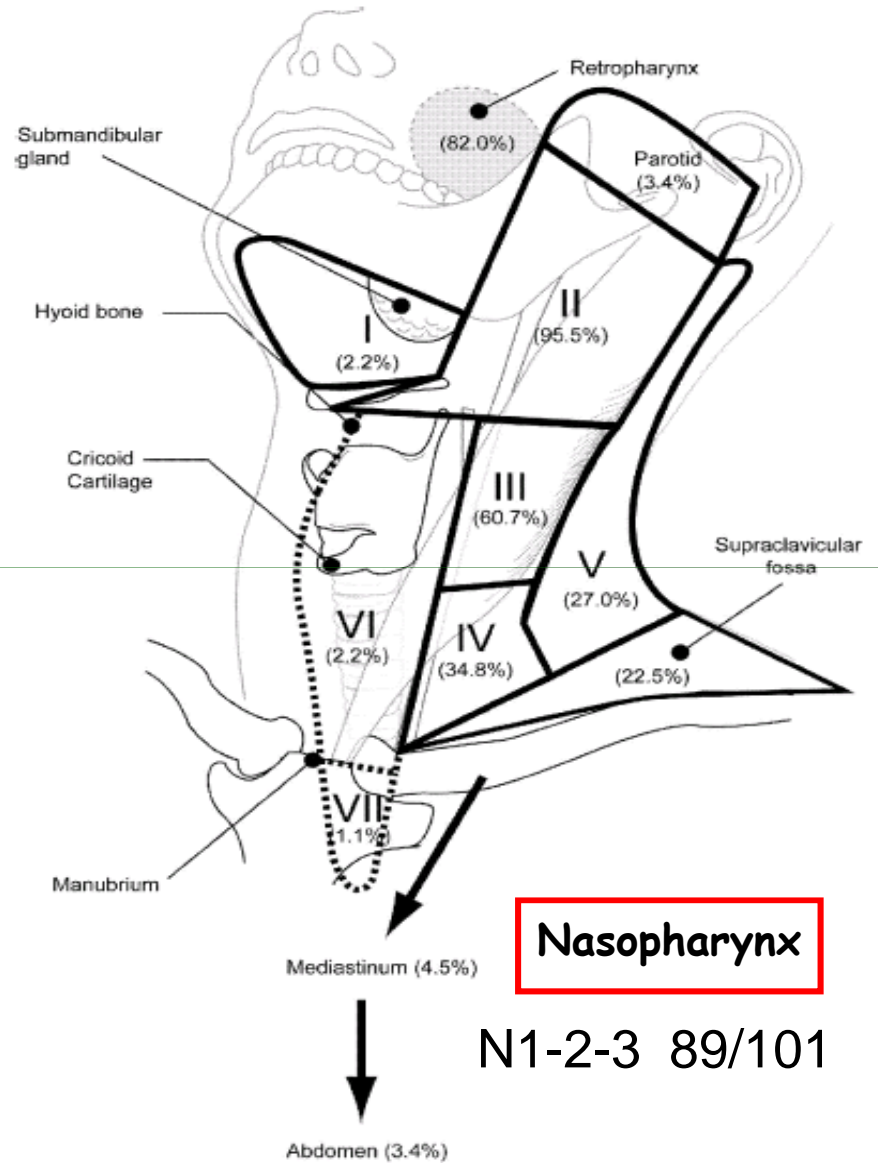




A



B



Fattori prognostici clinici dei SCHN

Certi:

- età (> 60 a.); performance status
- estensione locale (classe T)
- interessamento linfonodale (classe N)
- stato dei margini di exeresi su T
- sede e numero dei linfonodi metastatici
- rottura della capsula linfonodale

Probabili:

- grading, indice mitotico
- infiltrazione vascolare e perineurale
 - iper-espressione EGFR

Possibili:

- alterazione oncogeni (ras, p 53)

Diagnosi e Staging

Diagnosi istologica:

- biopsia di T
- agoaspirato linfonodale
- esame del pezzo operatorio

Staging clinico su T

- obiettività locale
 - panendoscopia ORL
 - imaging (TC, RM)

Staging clinico su N

- obiettività locale
- imaging (ecografia, TC, RM)

Staging clinico su M

- Rx torace (\pm TC)
- altri esami su richiesta
 - PET (?)

Diagnosi e Staging

Staging patologico su T:

- estensione microscopica di T
- stato dei margini di exeresi (R0 - Rx - R1)
- infiltrazione vascolare e perineurale
- grading e immunohistochimica

Staging patologico su N:

- numero dei linfonodi metastatici
- livelli linfonodali coinvolti
- esistenza di rottura capsulare o interessamento peri-linfonodale

Classificazione TNM

Classe T

- differenziata per sede e sottosede
- rilevanti le dimensioni di T e/o le strutture anatomiche coinvolte

Cavo orale

T 1 → meno di 2 cm

T 2 → da 2 a 4 cm

T 3 → maggiore di 4 cm

T 4 → inf. muscolatura profonda o osso

Laringe glottica

T 1 → solo corde vocali, mobili

T 2 → estensione sopra o sottoglottica, ipomobili

T 3 → fissità corde vocali

T 4 → inf. cartilagine tiroidea o organi vicini

Classificazione TNM

Classe N

- uguale per tutte le sedi (fuorchè rinofaringe)

N 0 → non metastasi linfonodali

N 1 → un linfonodo met. < 3 cm

N 2a → un linfonodo met. > 3 cm e < 6 cm

N 2b → più linfonodi met. omolaterali (< 6 cm)

N 2c → linfonodi met. bilaterali o controlaterali
(< 6 cm)

N 3 → linfonodi met. > 6 cm.

Aspetti generali di terapia

Tre modalità terapeutiche

- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia

Due problematiche principali

- Alternativa terapeutica
- Integrazione terapeutica

Obiettivi della terapia

- Massima probabilità di controllo locale
- Minimo danno iatrogeno

Chirurgia nei tumori ORL

Aspetti generali

- Nelle forme iniziali è in alternativa con la RT
- Nelle forme avanzate è elettiva (se operabili)
- Chirurgia "in blocco" su T e su N
- Valutazione preoperatoria di operabilità e sequele
- Valutazione preoperatoria delle modalità ricostruttive (lombi, protesi)

Chirurgia nei tumori ORL

Tipi di chirurgia su T

- exeresi di T (tradizionale; laser)
- chirurgia "funzionale" (exeresi "pull-through", transmandibolare conservativa, laringectomia orizzontale sovraglottica)
- chirurgia demolitiva, con eventuale ricostruzione (transmandibolare demolitiva, resezione cranio-facciale, laringectomia totale)

Chirurgia nei tumori ORL

Tipi di chirurgia su N

- Svuotamento laterocervicale demolitivo (sacrificio del muscolo SCM, vena giugulare int. e nervo accessorio spinale) → *adenopatie multiple, > 3 cm, fisse*
- Svuotamento laterocervicale funzionale (escissione fasce cervicali e loro contenuto) → *adenopatie <3 cm o numero < 3; casi N 0*
- Svuotamento laterocervicale selettivo (solo livelli "a rischio": ad es. cavo orale → livelli I-II-III; laringe → livelli II-III-IV) → *casi N 0*

Radioterapia nei tumori ORL

Aspetti generali

- Radiosensibilità media - buona
- Presenza di organi critici rilevanti

Modalità d'impiego - Esclusiva

- Integrata con la chirurgia
- Integrata con la chemioterapia

Finalità

- Radicali
- Palliativo - sintomatiche

Metodiche

- RT transcutanea
- Brachiterapia

Radioterapia nei tumori ORL

La probabilità di efficacia dipende da:

- Sede di T
- Caratteristiche di T ed N
- Istotipo e grading
- Dose erogata

La probabilità di danno dipende da:

- Rapporti topografici fra volume da trattare e organi critici (encefalo, midollo sp, chiasma, ipofisi, occhi, parotidi, tiroide)
- Dose erogata
- Tecnologia a disposizione

Radioterapia nei tumori ORL

Integrazione fra radioterapia e chirurgia

- Effetto additivo a livello loco-regionale (rischio di sommatoria di sequele)
- Integrazione spaziale o temporale

1. Radioterapia pre-operatoria (\pm chemioterapia)

- Tumori localmente avanzati \rightarrow aumentare le possibilità di successiva radicalità chirurgica
- Tumori laringei da chirurgia demolitiva \rightarrow RT radicale con l'obiettivo di una "conservazione d'organo"

Radioterapia nei tumori ORL

2. Radioterapia post-operatoria (\pm chemioterapia)

a. di necessità, dopo chirurgia non radicale (RT di salvataggio)

b. di elezione, dopo chirurgia radicale, in base ai fattori di rischio istologici:

- su T: forme localmente avanzate (T 3-4), margini chirurgici dubbi (Rx) o coinvolti (R1), infiltrazione vascolare o peri-neurale

- su N: metastasi linfonodali numerose (> 3) o con rottura capsulare

Chemioterapia nei tumori ORL

Chemioterapia esclusiva → Terapia palliativa di forme molto avanzate, non trattabili con terapie locali, o ricadute dopo terapie locali, o disseminate. Utilizza sali di Platino, 5 FU, taxani. Percentuali di risposte non elevate, attenzione al bilancio costo-beneficio

Integrazione radio-chemioterapica → aumento dell'efficacia della RT, soprattutto con la associazione sincrona

- radicale (guadagno dell' 8-10%)
- prudenziale post-operatoria (in presenza di fattori di rischio)

PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE

RT3D

IMRT

IMAGING TC

RM

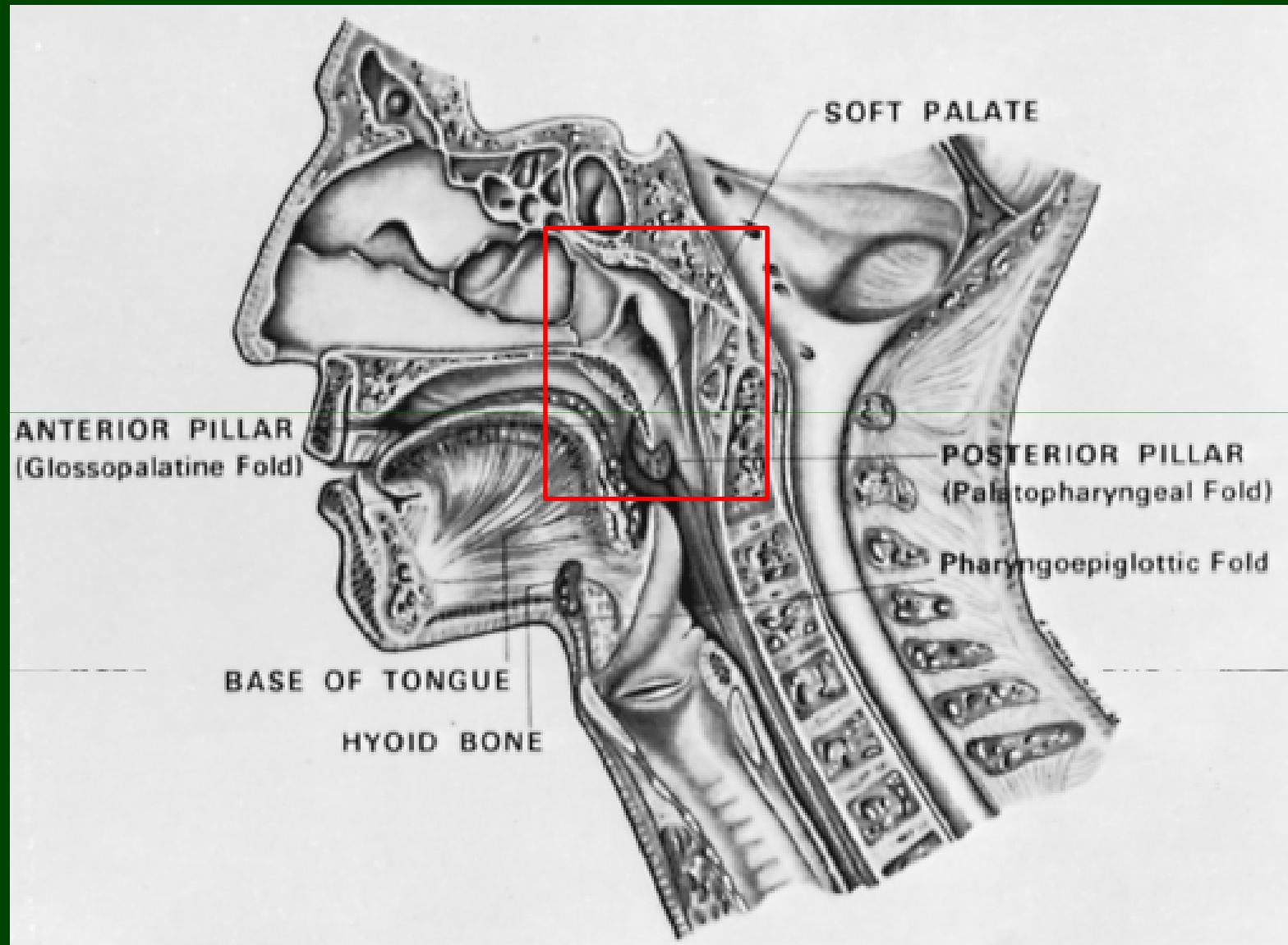
PET-TC

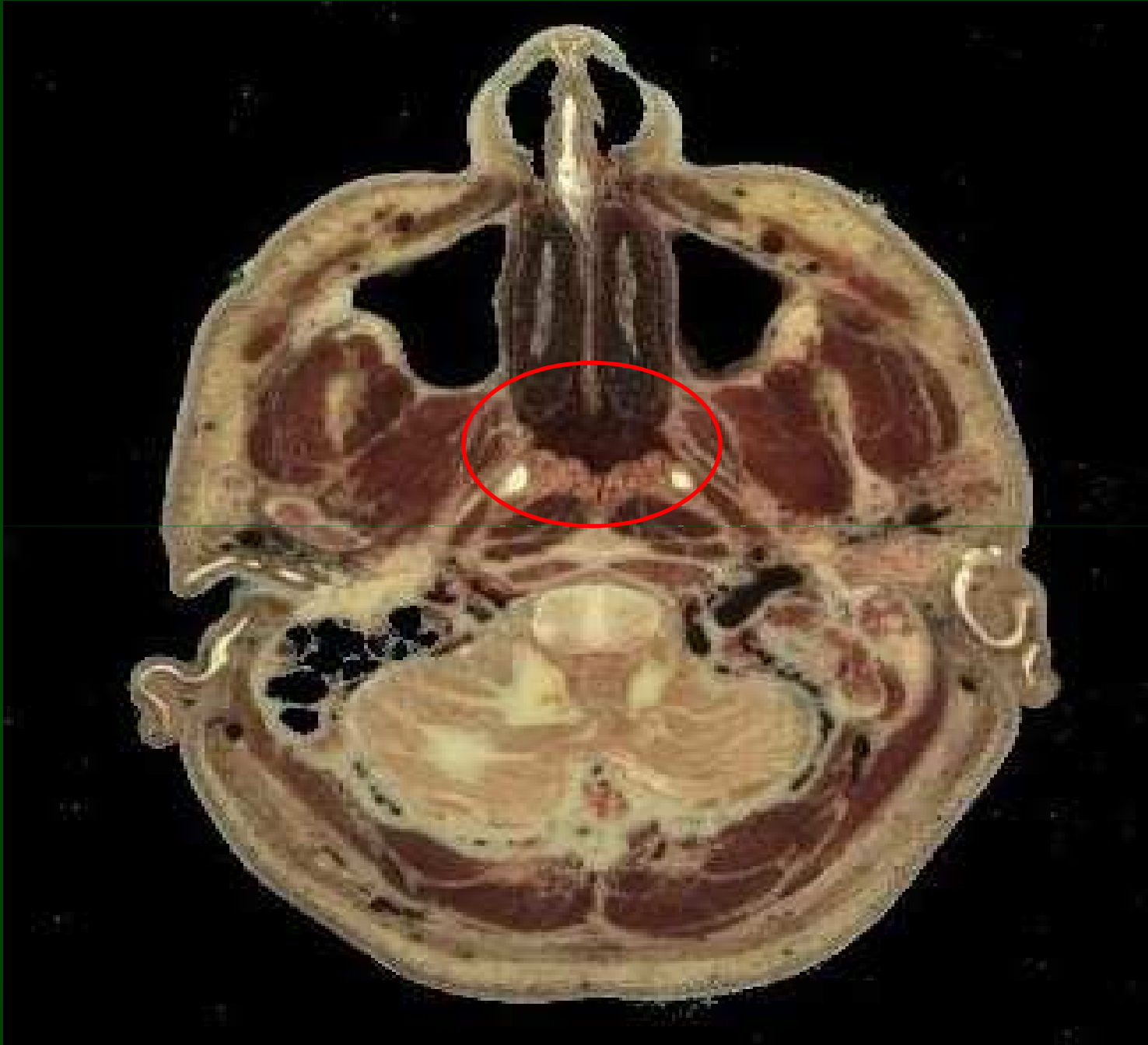
Risultati nel SCHN

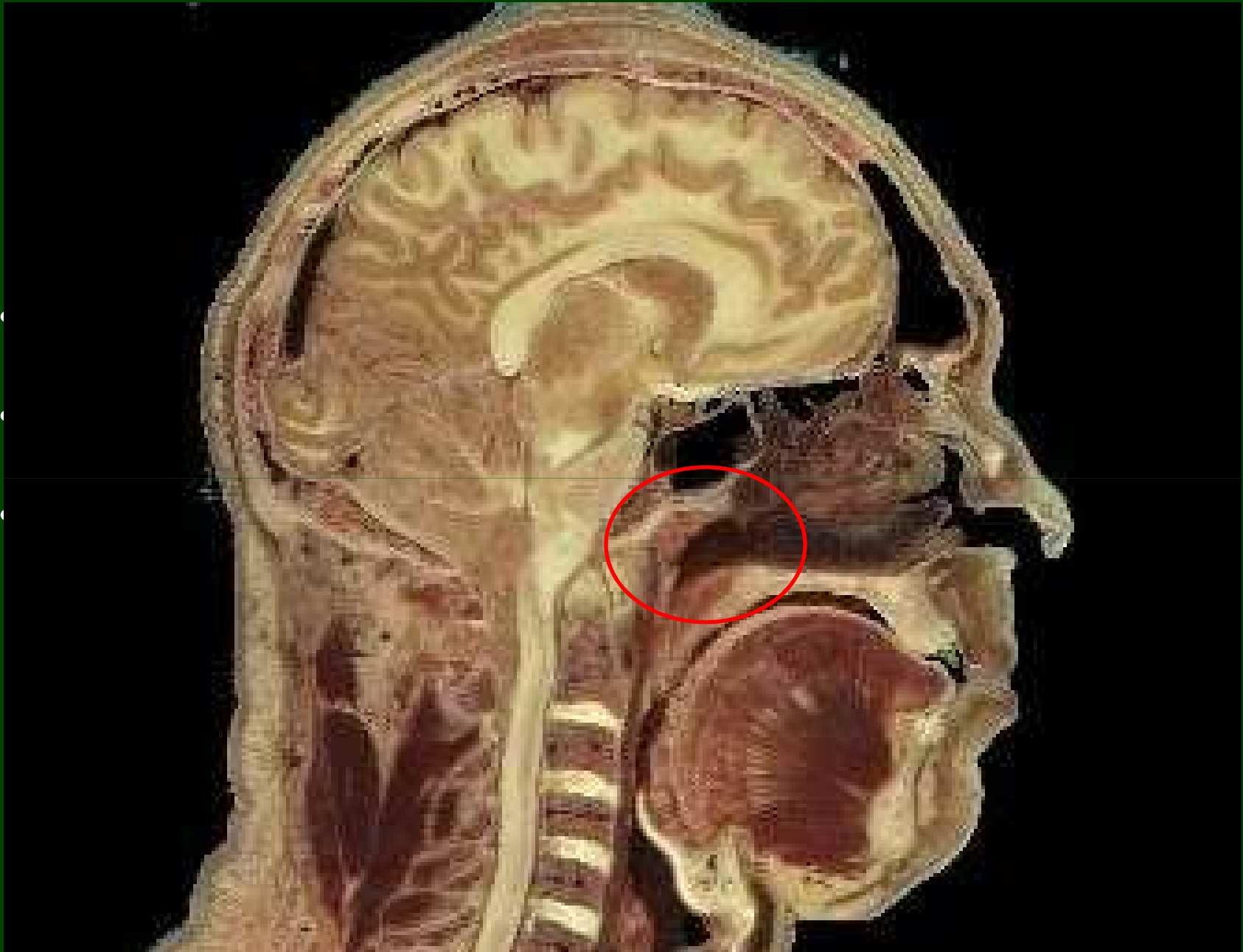
Sopravvivenza "T correlata" a 5 anni	St I	St II	St III	St IV (MO)
Cavo orale	70-75%	55-60%	40-45%	25-30%
Mesofaringe	60-65%	55-60%	45-50%	30-35%
Ipofaringe	45-50%	40-45%	35-40%	20-25%
Laringe	85-90%	70-75%	55-60%	35-40%

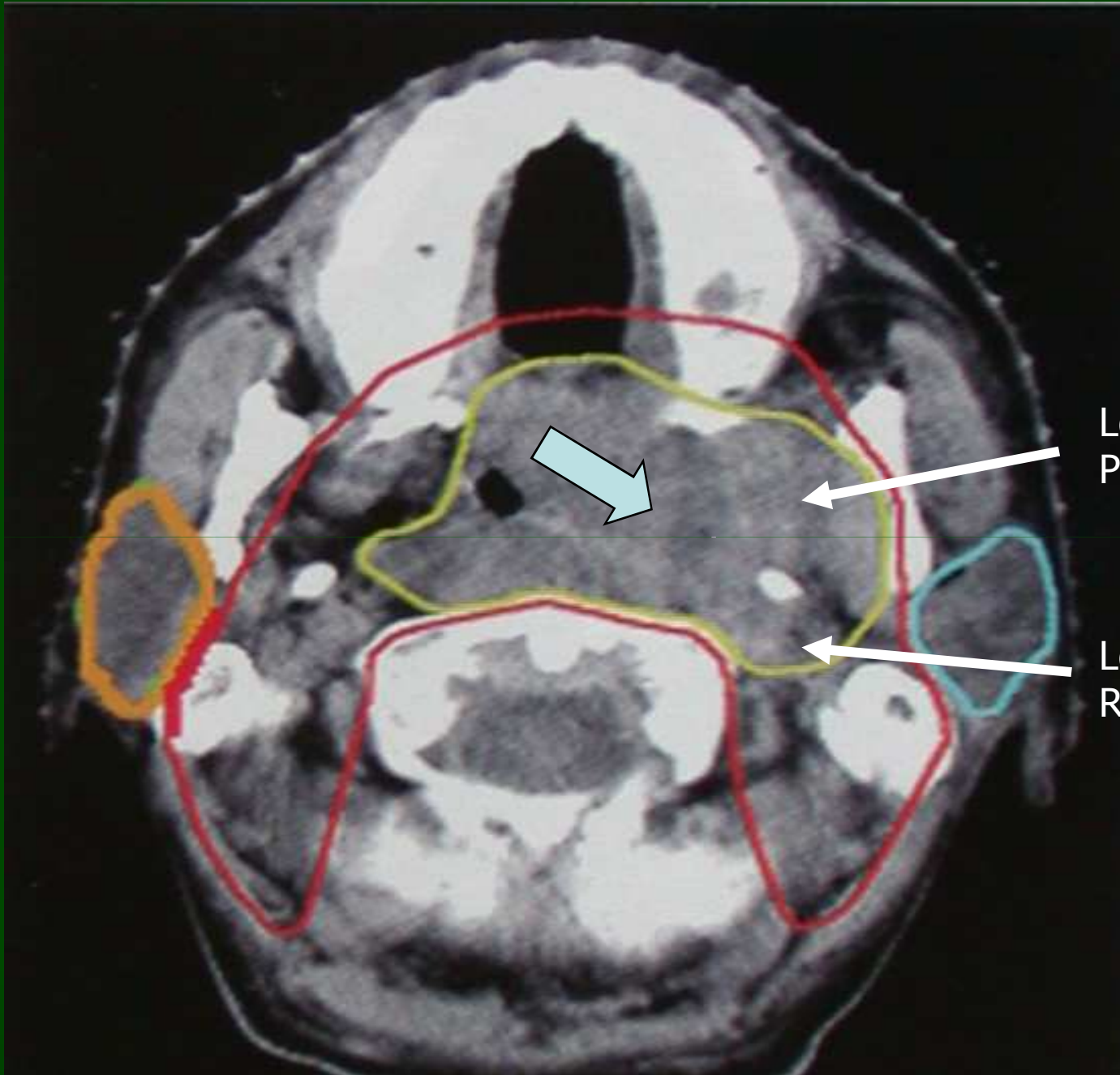


Anatomia della rinofaringe



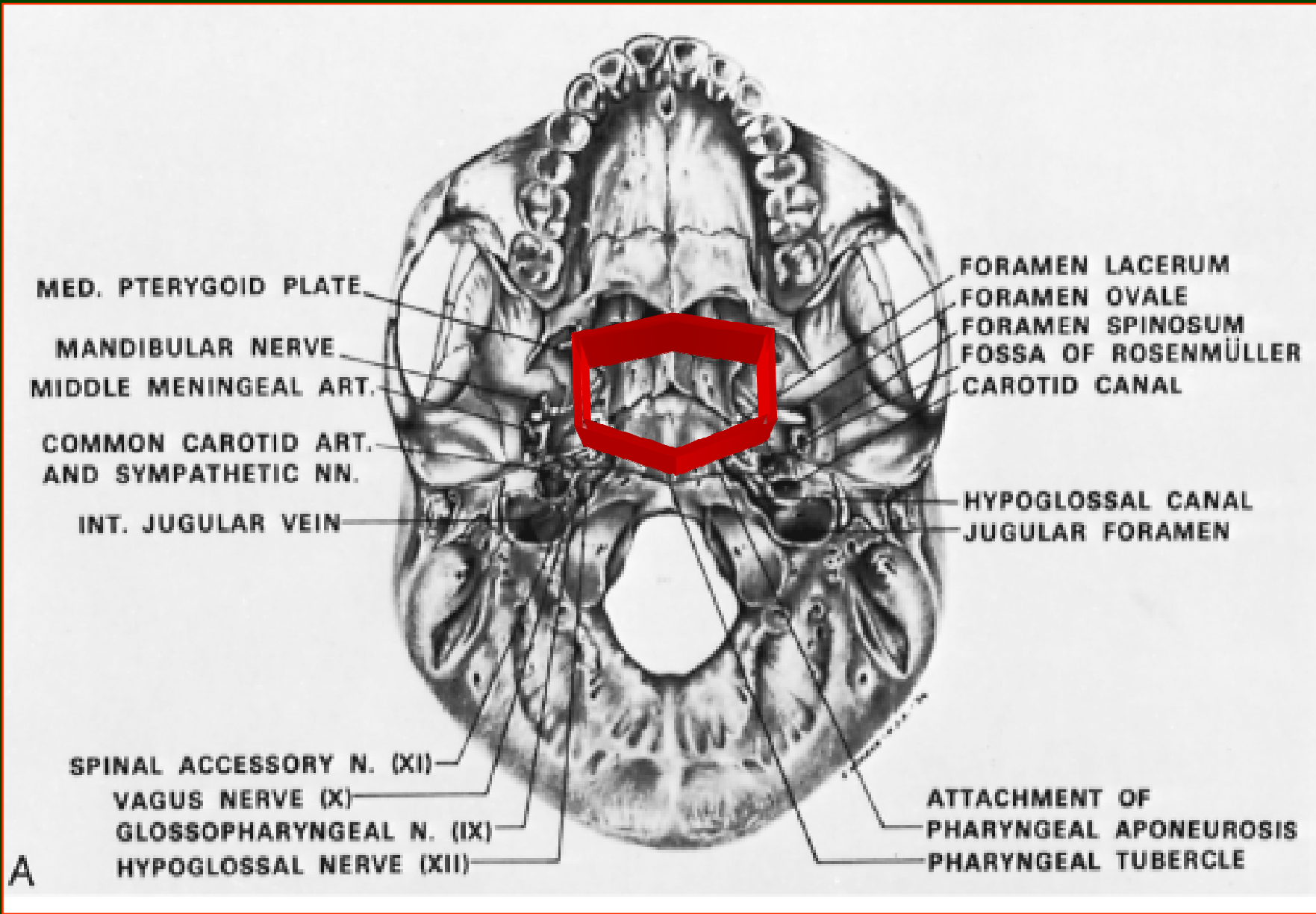






Loggia
Prestiloidea

Loggia
Retrostiloidea



Aspetti epidemiologici del NPC

- Incidenza variabile con distribuzione geografica e correlazioni etniche
 - Cina, Taiwan, Indocina 29 c/100.000
 - Groenlandia (eschimesi) 17 c/100.000
 - Algeria (Maghreb) 3 c/100.000
 - Italia 1 c/100.000
 - Stati Uniti 0.5 c/100.000
- Rapporto maschi - femmine 2.5 : 1
- Picco d'incidenza 4° - 5° decade. Presente in età pediatrica

Aspetti eziologici del NPC

- **Assetto genico** → aplotipo HLA (Maghreb, Cina: HLA2); cinesi emigrati negli USA (rischio alto, ma decrescente con le generazioni)
- **Virus di Epstein Barr** → presenza di anticorpi specifici; presenza DNA virale nelle cellule tumorali
- **Fattori chimici** → cibi affumicati (nitrosamine), fumi, polveri

Aspetti patogenetici del NPC

Modello di "Multistep cancerogenesis"

- Predisposizione genetica (razziale)
- Infezione precoce da EBV con integrazione genomica
- Trasformazione per alterazione genica da cancerogeni chimici

Anatomia patologica del NPC

Presenza di due istotipi differenti, anche come aspetti eziopatogenetici, modello evolutivo clinico e prognosi: carcinoma squamoso e carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo

Classificazione WHO

- carcinoma squamoso cheratinizzante (G1-2)
- carcinoma non cheratinizzante
- carcinoma indifferenziato

Aspetti clinici del NPC

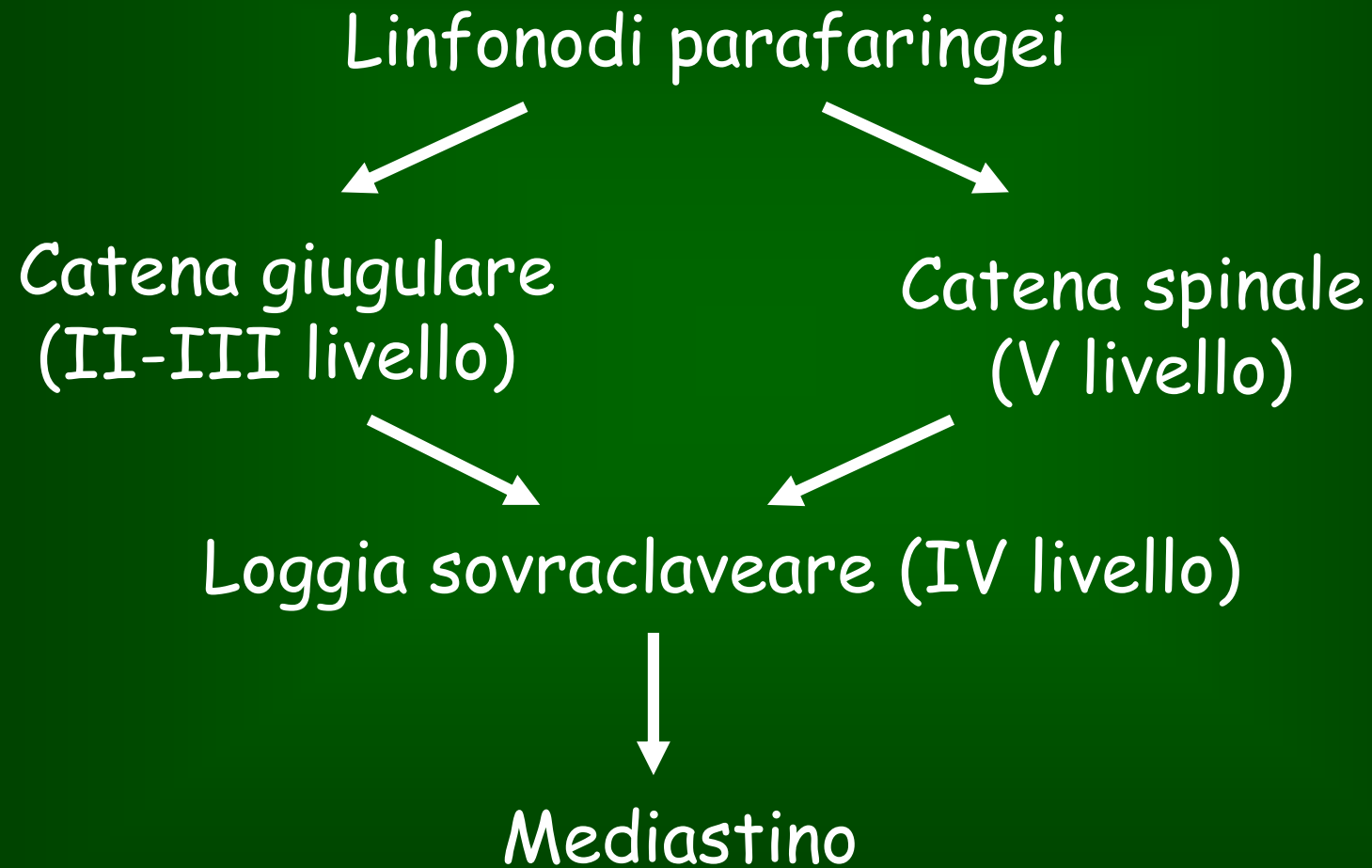
Storia naturale peculiare:

- *Invasività locale, secondo precise direttrici, con prevalenza alla diagnosi di forme localmente avanzate (T3-T4 > 50-60%)*
- *Spiccato linfotropismo (N⁺ 80-90% dei casi)*
- *Frequente diffusione extra-regionale (M1 all'esordio 5-10%, nel decorso > 20%)*

Diffusione locale

- *Anteriormente* → fosse nasali, etmiode
- *Posteriormente* → clivus, C1, C2
- *Inferiormente* → orofaringe
- *Lateralmente* → spazio parafaringeo (IX-X-XI-XII n. cranici, simpatico cervicale)
- *Superiormente* → base cranica, endocranio
 - foro lacero anteriore (III-IV-V-VI n. cr)
 - forame giugulare (IX-X-XI-XII n. cr)

Diffusione linfonodale

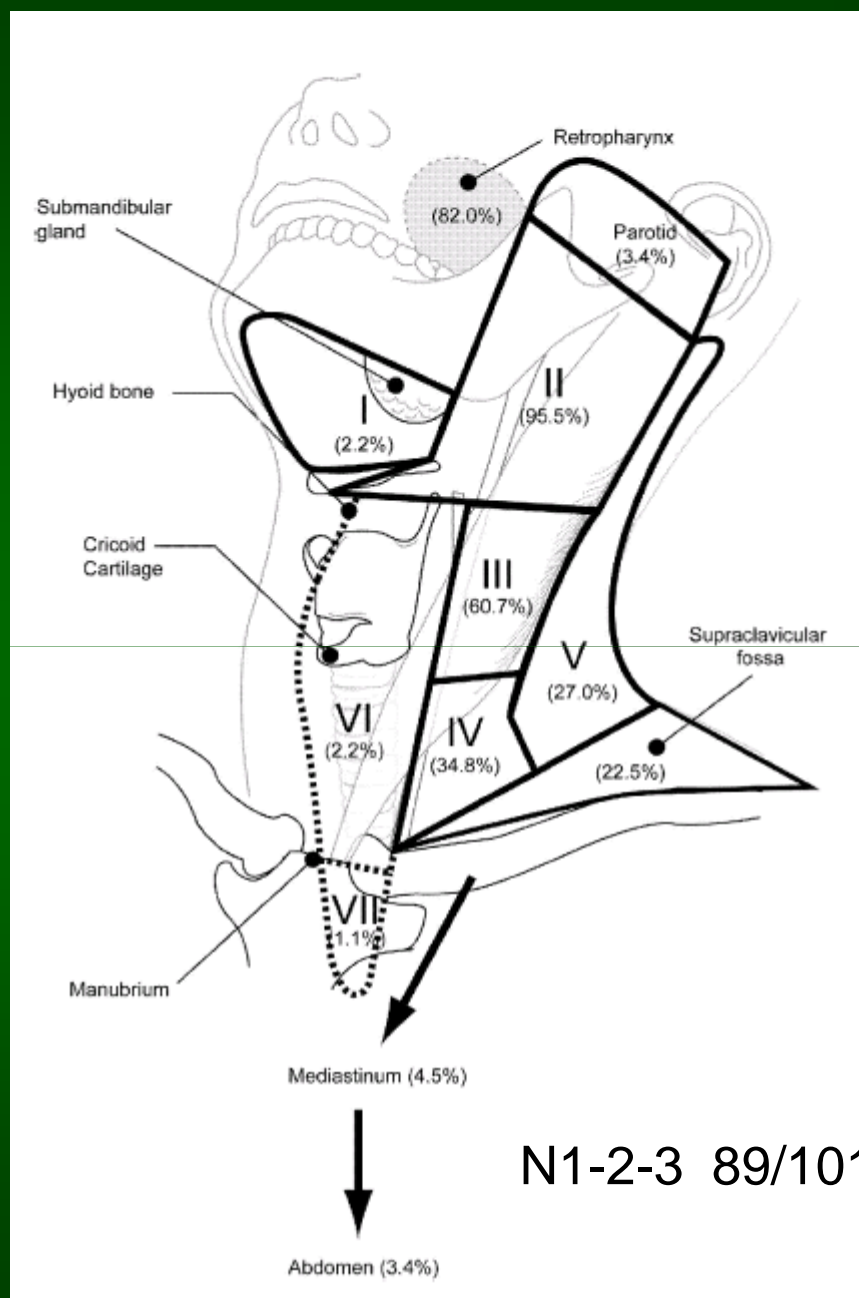


Distribuzione delle metastasi linfonodali da NPC per livelli

Table 1. Distribution of metastatic nodes in 89 NPC patients with nodal metastases

Sites	No. of patients (%)
Retropharyngeal LN	73 (82.0)
Level II (high jugular) LN	85 (95.5)
Level III (midjugular) LN	54 (60.7)
Level IV (low jugular) LN	31 (34.8)
Supraclavicular fossa LN	20 (22.5)
Level V LN	24 (27.0)
Level VI LN	2 (2.2)
Level VII LN	1 (1.1)
Parotid LN	3 (3.4)
Submandibular LN	2 (2.2)
Mediastinal LN	4 (4.5)
Abdominal LN	3 (3.4)

NPC, Nasopharyngeal carcinoma; LN, lymph node



Diffusione extra-regionale

- Relativamente frequente all'esordio (5-10%)
- Molto frequente nel decorso clinico (25-35%)
- Sedi di disseminazione:
 - Osso
 - Polmone
 - Linfonodi extra-regionali
 - Fegato

Classificazione clinica del NPC

- T1 Limitato alla rinofaringe
- T2a Esteso a orofaringe o fosse nasali
- T2b Interessamento spazio parafaringeo
- T3 Invasione seni paranasali o base cranica
- T4 Interessamento endocranico, orbita, fossa infratemporale, ipofaringe

- N1 Linfonodi omolaterali < 6 cm, non in fossa sovraclaveare
- N2 Linfonodi bilaterali o controlaterali < 6 cm, non in fossa sovraclaveare
- N3 Linfonodi > 6 cm o in fossa sovraclaveare

Sintomatologia clinica del NPC

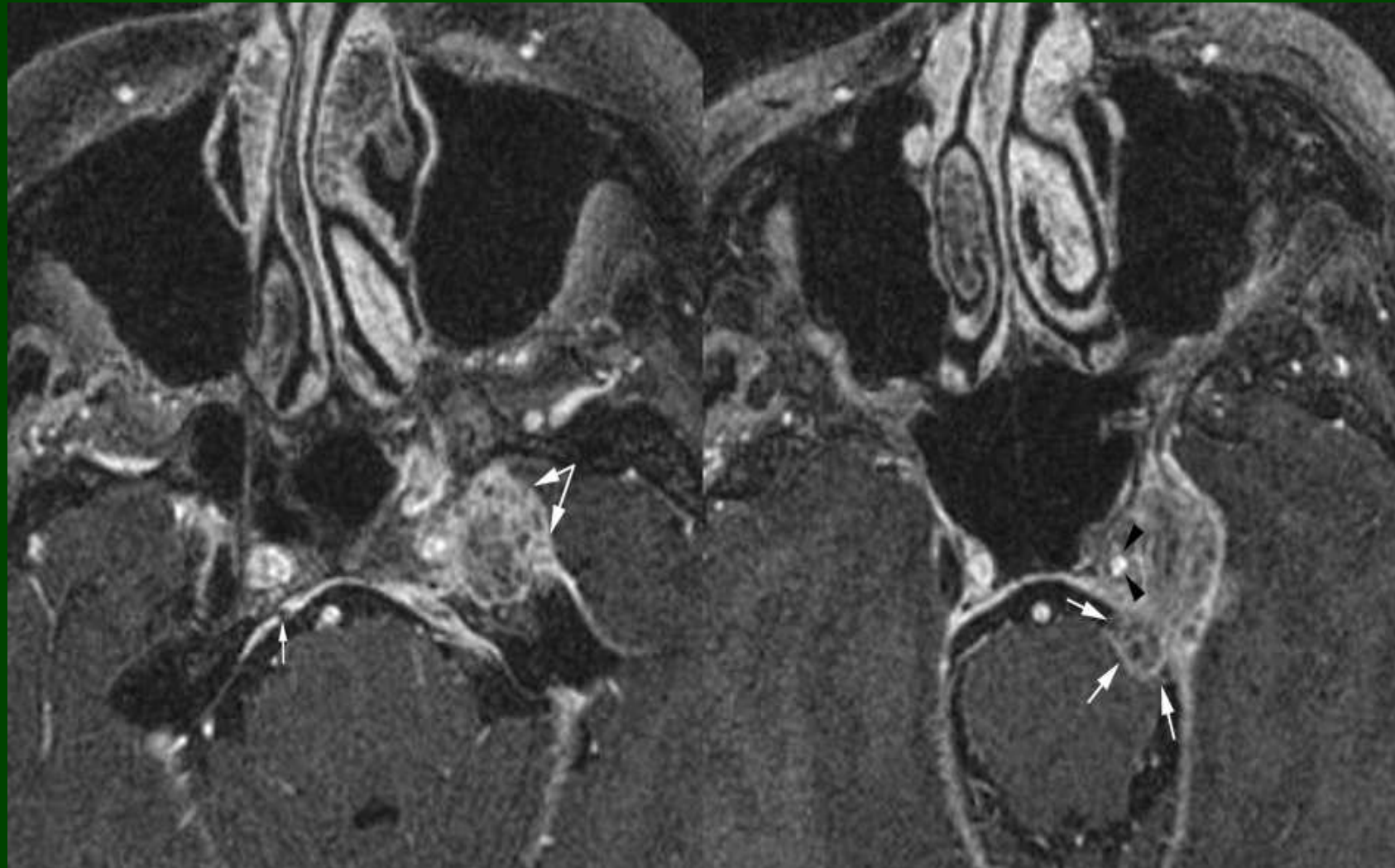
- *Sintomi nasali*: epistassi, ostruz. nasale, rinolalia
- *Sintomi otologici*: acufeni, ipoacusia monolater.
- *Sintomi neurologici*: deficit III-IV-VI (diplopia, oftalmoplegia, ptosi palpebrale); V (nevralgia trigeminale); IX (paresi m. faringei, disfagia); X (disgeusia, ipertono simpatico); XI (atrofia muscoli dalla spalla); XII (atrofia emilingua)
- Adenopatia/e al collo

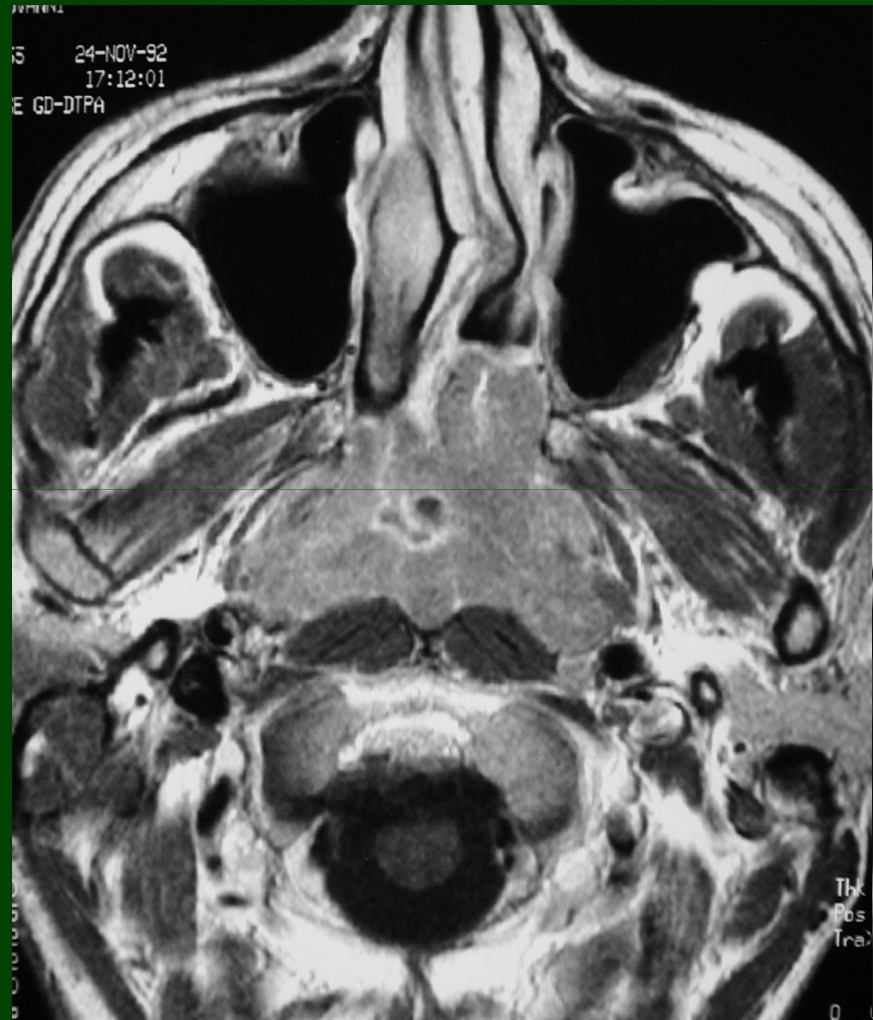
Staging clinico del NPC

- A livello di T : rinoscopia diretta; panendoscopia ORL; RM (\pm TC)
- A livello di N : esame clinico; ecografia del collo; RM (\pm TC)
- A livello di M : Rx/TC torace; scintigrafia ossea; ecografia addominale
- Ruolo della PET :
 - su T
 - su N
 - su M









Terapia del NPC

- **Aspetti generali**
 - elevata radiosensibilità
 - buona chemiosensibilità
 - difficile la chirurgia
- **Standard terapeutico**
 - Radioterapia esclusiva → forme iniziali (T1-2 N0-1)
 - Integrazione radio-chemioterapica → forme localmente avanzate

Terapia del NPC

- **Altre applicazioni della Radioterapia**
 - RT radicale → ricadute a piccolo volume
 - RT palliativa → ric. a grosso volume, M1
- **Chirurgia** → piccole ricadute su T, ricadute su N (non indicata nel trattamento primario)
- **Chemioterapia** → terapia palliativa nei casi con estese ricadute loco-regionali o con malattia disseminata

Risultati della radioterapia nel NPC

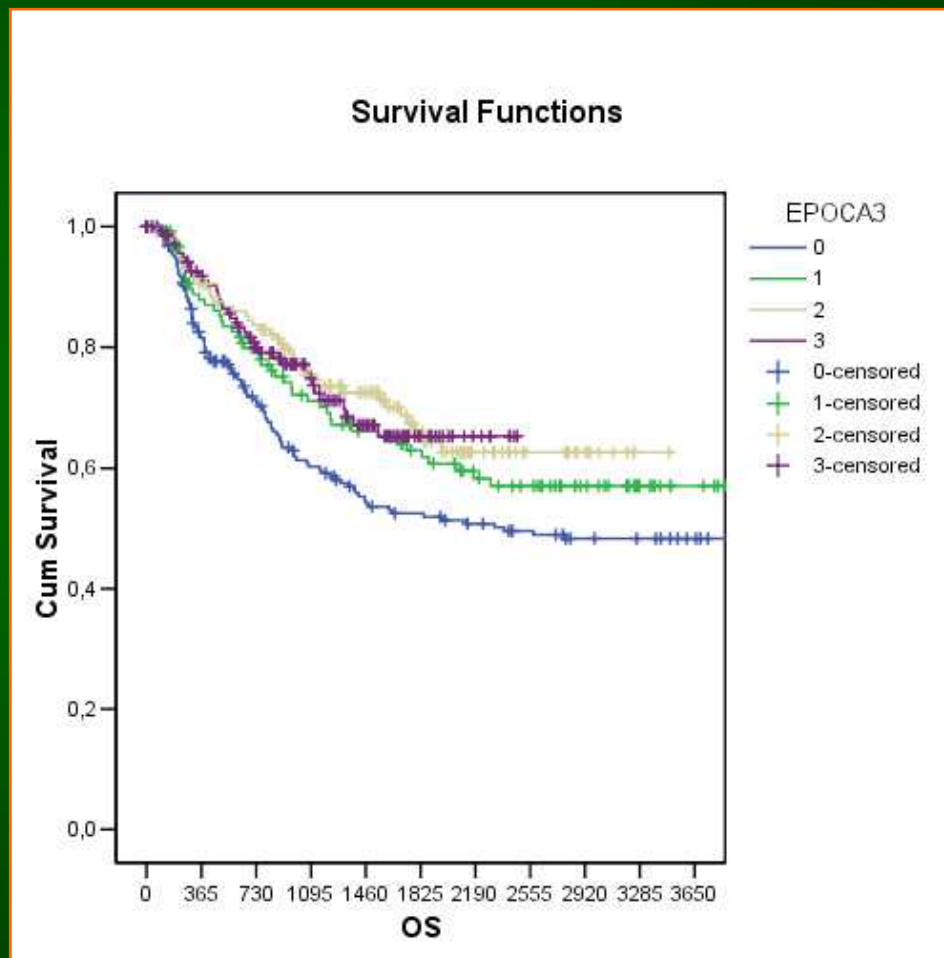
	5 anni (%)	%
Overall survival	55 – 75 (↑)	
Disease specific survival	60 – 80 (↑)	
Disease free survival	45 – 63 (↑)	
Fallimenti loco – regionali		15 – 35 (↓)
Fallimenti a distanza		15 – 35 (=)
Fallimenti a distanza isolati		10 – 20 (=)

Risultati della radioterapia nel tempo

Istituto del Radio – Brescia

1977 – 2000 628 casi

ANNI	OS	OS
	3 AA	5 AA
<85	54+/-3	46+/-3
85-90	66+/-4	55+/-5
90-95	67+/-4	56+/-5
≥95	69+/-4	59+/-5



Radioterapia del NPC

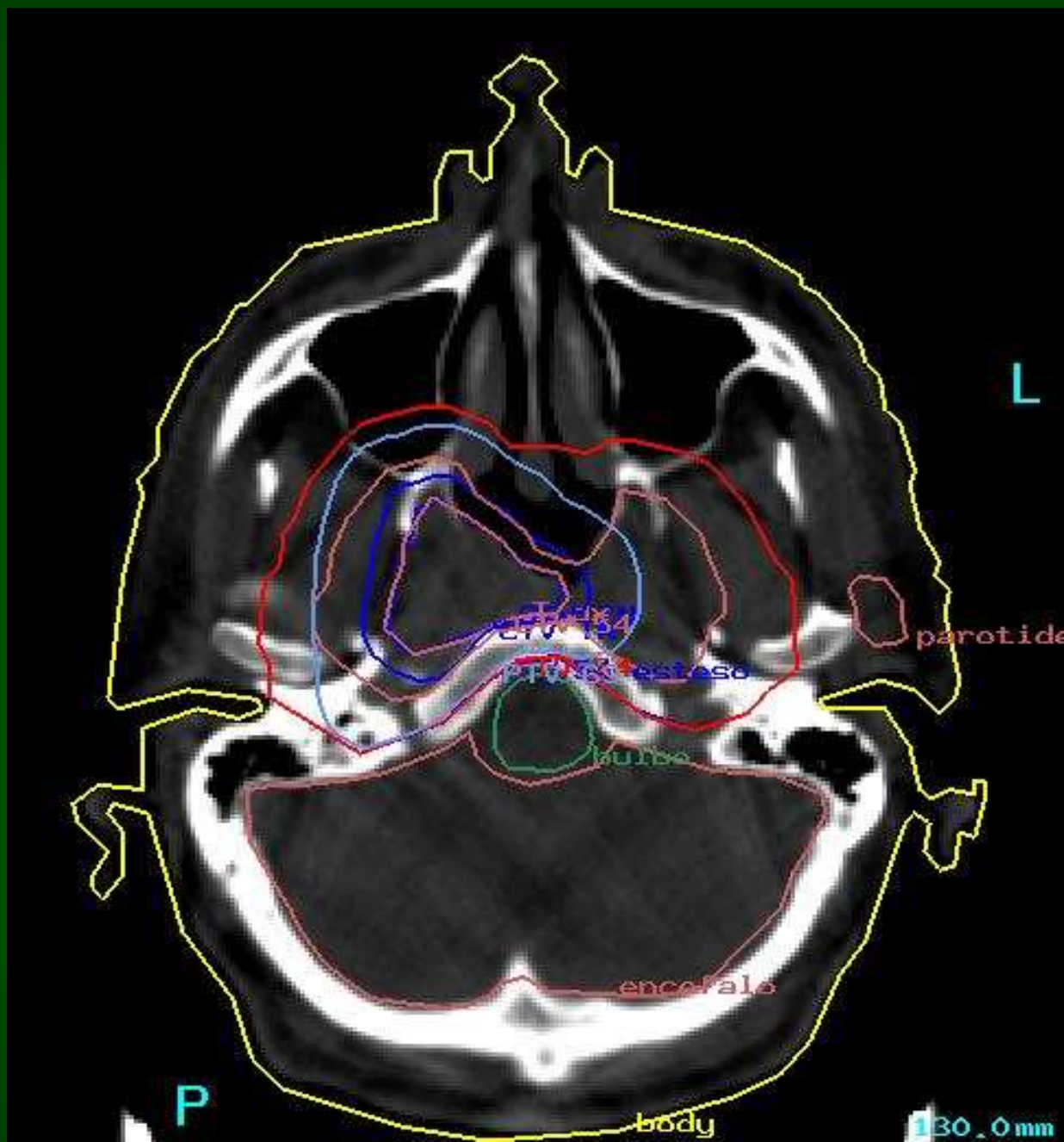
Volumi da trattare

- A dosi radicali (70 - 80 Gy)
 - T con adeguato margine
 - » T1 volume standard
 - » T 2-4 volume personalizzato
 - N clinico e/o strumentale
- A dosi prudenziali (50 Gy)
 - Aree di possibile diffusione subclinica di T
 - Linfatici di drenaggio
 - Stazioni linfonodali dell'intero collo

Radioterapia del NPC

Problematiche della Radioterapia

- Difficile tolleranza alla terapia per tossicità acuta alle mucose ORL, peggiorata dalla associazione della chemioterapia
- Elevato rischio di danni tardivi, anche di elevata gravità, per la presenza di organi critici rilevanti (encefalo, midollo, chiasma, occhi, orecchie, ghiandole salivari, ipofisi, tiroide)
- Trattamento difficile, che richiede elevato livello tecnologico (IMRT)



3D Grid
2.0 [mm]
Absolute

6.Copy_1 (P) STEP

1.Dor_obl_sin

125
150
175
225

#NITP_REFERENCE_POINT:250.2

2.Vent_obl_sin (P)

3.Dor_obl_dx (P) STEP

3.Ventrale (P) STEP

4.Vent_obl_dx (P) STEP

