

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori Testa Collo



In **tabella 1** sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM dei tumori della testa e del collo**

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia Maxillo Facciale UOC Laringoiatria Identificato nell'ambito del GOM
	Case Manager	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi maxillo-facciali	UOC Chirurgia maxillo Facciale
	Otorinolaringoiatri	UOC Otorinolaringoiatria
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Maxillo Facciale	UOC Chirurgia Maxillo Facciale
	Otorinolaringoiatri (ORL)	UOC Otorinolaringoiatria
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Medici Nutrizionisti	
	Medici riabilitatori/fisioterapisti	
	Odontoiatri	
	Logopedisti	
	Psiconcologi	SSD Psicologia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	
	Personale infermieristico	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC chirurgia Maxillo Facciale UOC Otorinolaringoiatria UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Neurochirurgia UOC Nutrizione Clinica UOC Terapie Palliative SSD Psicologia

NEOPLASIE DI COMPETENZA DEL GOM DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

- 1. Cavo orale**
- 2. Orofaringe**
- 3. Ipofaringe**
- 4. Rinofaringe**
- 5. Laringe**
- 6. Cavità nasali e seni paranasali**
- 7. Ghiandole salivari**
- 8. Metastasi linfonodali cervicali da primitività ignota (UPT)**

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per il paziente con sospetto tumore del distretto testa-collo
- Percorso terapeutico per pazienti con tumore testa-collo accertato
- Trattamento delle recidive
- Follow-up
- Riabilitazione

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER IL PAZIENTE CON SOSPETTO TUMORE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

Il soggetto sintomatico, dopo prima valutazione territoriale (Medico di Medicina Generale, Specialista Ambulatoriale), afferisce allo specialista ORL/Odontostomatologo ospedaliero che provvede alla raccolta dati anamnestici, all'esame obiettivo, possibilmente con l'ausilio della fibroendoscopia e con l'acquisizione della documentazione iconografica relativa. In caso di forte sospetto di neoplasia del distretto cervico-facciale, il paziente è segnalato dallo specialista ORL/Odontostomatologo al GOM di patologia testa-collo per essere avviato al percorso diagnostico-stadiativo specifico, al termine del quale verrà convocato dal Case Manager e prenotato per la Visita Multidisciplinare, durante la quale verranno comunicati la diagnosi ed il successivo programma terapeutico.

Diagnosi

La diagnosi è fondata sull'accertamento della neoplasia, sulla valutazione dell'estensione locale, regionale (linfonodale) ed a distanza, nonché sull'esclusione/accertamento della possibile presenza di neoplasie concomitanti, sia localmente (multifocalità) che in sedi limitrofe (malattia di distretto). Si basa sull'esame istologico, di realizzazione non sempre facile a seconda della localizzazione della neoplasia. In casi difficili è accettabile l'esame citologico. In caso di lesioni accessibili è preferibile che il prelievo bioptico sia parziale ed eseguito sui margini senza alterare le caratteristiche macroscopiche della neoplasia, per un'adeguata pianificazione terapeutica. La diagnosi di natura, formulata dal patologo, deve essere integrata da indicazioni sul grado di malignità e, in caso di biopsia-exeresi, sullo stato dei margini di resezione. Nelle lesioni limitate, sono da evitare le biopsie-exeresi, per quanto possibile, a meno che non vengano eseguite con margini in tessuto sano tali da assicurare la radicalità. Nei casi con margini "close" si pongono problemi di scelta del successivo trattamento.

Stadiazione

Il primo approccio è necessariamente clinico. Nella **visita clinica** si indagano le condizioni generali del paziente, includendo il *performance status*. Per ciò che concerne la neoplasia si segnalano: a) sede e sottosede; b) dimensioni; c) aspetto; d) alterazioni funzionali (disfonia, disfagia, trisma, ridotta mobilità del corpo linguale, alterazioni della motilità oculare, variazioni morfologiche del volto); e) la presenza, il numero, i livelli e il rapporto con i piani profondi delle eventuali adenopatie presenti.

L'esame clinico viene, generalmente, completato dalla **fibroscopia** delle vie aero-digestive superiori (VADS). In particolare, l'endoscopia con fibre ottiche rigide e flessibili viene integrata dalla tecnica NBI (*Narrow Band Imaging*) che ne aumenta il livello di sensibilità e specificità.

Esami strumentali progressivamente introdotti nella pratica clinica sono l'ecografia, la tomografia computerizzata (TAC), la risonanza magnetica nucleare (RMN), La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) ovvero la PET/TC con 18FDG e la citologia per agoaspirato con ago sottile (FNAB).

L'esame più sensibile, rapido, semplice, innocuo ed economico è l'**ecografia**.

La **TAC** e la **RMN** sono esami correntemente utilizzati per la diagnosi di estensione del tumore primitivo del distretto cervico-facciale, soprattutto per quelli a localizzazione profonda e per i casi

mediamente avanzati (T2, T3, T4). In queste situazioni esse valgono anche per una valutazione della rete linfatica in relazione alla caratterizzazione dei linfonodi latero-cervicali.

Criteri per giudicare probabile l'interessamento neoplastico linfonodale, validi per tutte le metodiche di *imaging*, sono: forma sferica, diametro minimo assiale >15 mm nella regione sottodigastrica e sottomandibolare, >10 mm nelle altre regioni, raggruppamento di più di 3 adenopatie aventi un diametro minimo assiale di 9-10 mm in sede sottodigastrica e di 8-9 mm nelle altre sedi. Il grado di ipodensità e l'ipoecogenicità sono criteri specificamente validi rispettivamente per la TAC e per l'ecografia.

L'esame **PET con 18FDG**, oggi eseguito come esame PET-TC, consente al contempo di valutare la malattia locale, regionale od a distanza; è indispensabile per la ricerca della sede neoplastica primitiva nei casi di adenopatia da tumore primitivo ignoto (UPT).

L'**agoaspirato** per esame cito-istologico (FNAB): esame utile soprattutto se eco-guidato; possibili limiti specifici nel campionamento, in quanto l'esame non può interessare tutti i linfonodi e neppure tutti quelli sospetti.

Ulteriori valutazioni cliniche preliminari ai trattamenti

La **valutazione del medico nutrizionista** pre-trattamento è fondamentale per selezionare quei pazienti che necessitano di uno specifico piano di supporto alimentare. Nei casi in cui sia previsto il trattamento radiante deve essere sempre valutata l'apposizione preventiva di una gastrostomia (PEG) o di sondino naso-gastrico per alimentazione enterale. Tale procedura diventa mandatoria in caso di trattamento concomitante chemio-radioterapico.

Sempre necessaria risulta la **consulenza odontoiatrica**, con valutazione radiologica dello stato della dentatura (ortopantomografia) ed eventuale terapia conservativa o bonifica estrattiva del cavo orale; queste ultime obbligatorie se il programma terapeutico prevede la radioterapia.

Il posizionamento di un **catetere venoso centrale** può essere utile in caso di chemioterapia, soprattutto per gli schemi che prevedono l'impiego dell'infusione continua (es. 5-fluorouracile) e nei soggetti con malattia avanzata, candidati a trattamenti infusionali a scopo palliativo.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON TUMORE TESTA-COLLO ACCERTATO

Il trattamento del tumore primario si avvale, in generale, di tre strategie principali che possono essere attuate singolarmente, ovvero in sequenza o in associazione:

- la chirurgia, che deve sempre prefiggersi la radicalità oncologica;
- la radioterapia (RT), quale trattamento adiuvante post-chirurgico o quale trattamento primario nei tumori in stadio iniziale (T1, T2) e come trattamento radicale nel tumore del rinofaringe non metastatico, con chemioterapia concomitante negli stadi II-IV;
- la radio-chemioterapia (CT/RT) concomitante con platino-derivati (cisplatino o carboplatino) nei casi inoperabili o nell'intento di preservazione d'organo (es. laringe); la RT può essere associata al cetuximab nell'istologia squamocellulare, in caso di basso *performance status* e/o età >70 anni.

Chirurgia: aspetti generali

L'approccio chirurgico è la terapia di elezione per la maggioranza delle neoplasie del distretto cervico-facciale. Da anni ormai, è consolidato il principio della conservazione d'organo per garantire la radicalità oncologica, privilegiando la qualità della vita. Le nuove strategie in chirurgia (chirurgia robotica, linfonodo sentinella, chirurgia assistita da navigatore, chirurgia endoscopica, chirurgia laser, nuovi presidi chirurgici, e nuovi materiali di ricostruzione e sintesi) consentono di effettuare interventi chirurgici meno demolitivi nel rispetto della preservazione della funzione e dell'estetica. Lo studio pre-operatorio con ausilio dell'istopatologia e della diagnostica per immagini (TAC, RMN, ecografia, FNAB), consente la valutazione pre-chirurgica del caso, fornendo l'indicazione terapeutica più idonea. Cardini nella pianificazione chirurgica sono: la valutazione del T e del N, la modalità di resezione chirurgica e possibilità ricostruttive, il PS del paziente.

A seconda delle sottosedí molteplici sono le opzioni terapeutiche:

- per il **cavo orale** la chirurgia resta la scelta in prima istanza nei pazienti **T1-T2**, da associare invece a terapie adiuvanti (CT-RT) nei T3-T4. L'adeguatezza dei margini deve garantire in tale sede almeno 1 cm dal margine macroscopicamente sano; indagini immunoistochimiche - genetiche sul preparato istologico sono fondamentali per la pianificazione di terapie adiuvanti o per la stratificazione del rischio dei pazienti (ad esempio status di p16). In tale sede il fattore prognostico più importante è lo stato di N. Laddove non ci sono dubbi sulla necessità di intervento chirurgico di svuotamento laterocervicale in caso di positività clinico strumentale dello stato linfonodale; il dilemma rimane nei casi del collo N0 clinico strumentale. Nei tumori **T1-T2/N0** trova pertanto indicazione la tecnica del linfonodo sentinella. Essa garantisce approccio miniminvasivo (al pari delle comorbidità di un vuotamento linfonodale a scopo profilattico), accurata individuazione delle "skip metastases". L'orientamento attuale è pertanto di procedere, solo in caso di positività del linfonodo sentinella, allo svuotamento del collo tradizionale. Nei **T3-T4/N0** trova indicazione l'Elective Neck Dissection (END). Nei casi di **N+**, è indicato lo svuotamento latero-cervicale radicale modificato (MRND)+/- eventuale asportazione strutture coinvolte (SCM, Nervo Spinale, giugulare interna, etc.).
- La complessità dell'**orofaringe** e la necessità di interventi demolitivi (trans mandibolari) gravati da importanti morbidità e complicanze hanno fatto sì che la RT esclusiva o concomitante alla CT diventassero lo standard di cura riservando alla chirurgia il ruolo di chirurgia di "salvataggio". L'avvento della *chirurgia robotica* sta assumendo un ruolo nuovo nella chirurgia di tale sottosedo con i seguenti vantaggi: a) evitare approcci invasivi e demolitivi in aree anatomiche di difficile accesso; b) visione 3D; c) conservazione della funzione; d) possibilità di fornire materiale biologico adeguato per la caratterizzazione molecolare del tumore.
- Per la **laringe** negli stadi iniziali la chirurgia laser al pari della radioterapia garantisce buoni risultati oncologici-funzionali con elevate possibilità di guarigione definitiva (> 90%) nei T1/T2. Nelle forme avanzate, la chirurgia ricostruttiva trova sempre maggiori indicazioni, laddove l'associazione o la sequenza RT-CT, in virtù di protocolli di preservazione d'organo, resta una significativa opzione terapeutica ad eccezione dei casi di invasione della cartilagine tiroidea in cui la chirurgia demolitiva di laringectomia totale e vuotamento bilaterale resta lo standard di cura.

- Per il **rinofaringe** la chirurgia trova indicazione nei casi cN3 (Planned Surgery) ovvero di persistenza di malattia dopo CHT/RT o nel trattamento delle recidive. La RT è sicuramente il trattamento di scelta.
- La chirurgia resta sicuramente il trattamento di prima scelta nella patologia della **ghiandole salivari**. La valutazione dell'infiltrazione del nervo facciale può indicare il suo sacrificio. Per tumori ad alto grado di malignità, si associa la chirurgia sulle aeree linfatiche del collo; è indicata la RT post operatoria in caso di tumori G3-G4, ovvero per tumori del lobo profondo, o in caso di diffusione perineurale e/o infiltrazione ossea, o in caso di istologia di carcinoma adenoideo cistico, oppure in caso di exeresi di recidive.

Radioterapia: aspetti generali

L'indicazione al trattamento radiante (curativo o post-operatorio adiuvante), previo accertamento istologico ed esecuzione di una completa e corretta stadiazione locoregionale e sistemica, deve essere condivisa all'interno del GOM.

Il trattamento radiante proposto deve tenere conto delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali in relazione alla sede, all'istotipo, stadio della malattia e funzione d'organo, adeguando le scelte terapeutiche allo stato fisico-clinico e socio-famigliare del paziente.

I trattamenti post-operatori dovrebbero iniziare entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico. E' quindi indispensabile una stretta collaborazione con i chirurghi per una tempestiva presentazione del caso clinico al medico radioterapista oncologo. Tempistiche più lunghe possono essere accettate, in casi selezionati, in caso di complicanze chirurgiche a lenta risoluzione (deiscenza della ferita chirurgica, formazione di fistole, ecc).

In linea generale, è possibile utilizzare con intento curativo esclusivo o post-chirurgico adiuvante almeno tecniche 3D che IMRT/VMAT, queste ultime particolarmente indicate come da linee guida AIRO , al fine di minimizzare i problemi di distribuzione di dose agli organi a rischio ed ottenere una migliore copertura dei volumi bersaglio.

Interventi radioterapici a scopo palliativo in caso di recidive di malattia e/o di metastasi, devono essere necessariamente individualizzati;

Il range di dose sulla malattia macroscopica nei trattamenti ad intento curativo, erogato con frazionamento convenzionale, è 70Gy, mentre nel trattamento postoperatorio è 60-66Gy. Il range di dose sulla malattia linfonodale nei trattamenti ad intento curativo, erogato con frazionamento convenzionale, è 70Gy se positivi , 60 Gy se con alto rischio di coinvolgimento da parte della

malattia , 54 se con basso rischio di coinvolgimento di malattia. Mentre la dose nel trattamento postoperatorio del letto tumorale è di 60Gy se margini negativi , 66-70 Gy se margini positivi ; le aree linfonodali seguono gli stessi dosaggi dei trattamenti curativi.

L'utilizzo di immagini di Risonanza Magnetica con mdc e/o CT-PET con fdg di fusione, utili per la delimitazione del volume macroscopicamente visibile (GTV).

Nei trattamenti post-operatori può essere utile la fusione con indagini diagnostiche pre-chirurgiche per la corretta localizzazione del volume di malattia.

Per pazienti che giungano alla RT dopo aver eseguito CT di induzione, che dovrebbero rappresentare un numero molto limitato di casi , è indispensabile avere a disposizione le immagini radiologiche pre-trattamento; per la definizione dei volumi bersaglio, infatti, bisogna considerare la malattia macroscopica iniziale (sia T che N), tenendo ovviamente conto delle modifiche anatomiche dovute alla risposta al trattamento (per esempio riduzione dimensionale di voluminose adenopatie).

E' possibile identificare, a seconda della sede interessata dalla neoplasia, alcune peculiarità dei trattamenti radioterapici, che saranno specificate nel "Percorso terapeutico per sottosede"

Chemioterapia: aspetti generali

L'approccio farmacologico al paziente con neoplasie squamose del distretto cervico-facciale, ad eccezione del rinofaringe e delle ghiandole salivari, può essere schematizzato in due setting terapeutici: a) setting curativo; b) setting palliativo.

Il paziente candidabile ad un trattamento chemioterapico in ambito curativo può essere diagnosticato con:

- malattia localmente avanzata, già trattata chirurgicamente, ma con la presenza nell'esame istologico definitivo di fattori di alto rischio di ricaduta;
- malattia localmente avanzata, ma comunque candidabile a trattamento chemioradioterapico alternativo alla chirurgia

In ambito di palliazione, invece, il paziente può giungere all'osservazione dell'oncologo per ricorrenza locoregionale di malattia, non più recuperabile con un trattamento locale, e/o per progressione a distanza.

Dopo l'approccio chirurgico, il paziente può necessitare di RT +/- CT adiuvante. In particolare, in presenza di positività linfonodale (N+) e di fattori di rischio (emboli vasali, infiltrazione

perineurale), è indicato un trattamento radioterapico adiuvante a dosi convenzionali. Allorquando si verifici la presenza di almeno uno dei maggiori fattori di rischio principali (margini di resezione close o invasioni linfonodali extracapsulari), è indicata la terapia adiuvante con radioterapia + cisplatino (75/100mg al mq trisettimanali o 30/40 mg/mq settimanali).

I pazienti con malattia localmente avanzata, inoperabili, sono candidati ad un approccio combinato con cisplatino + radioterapia oppure con cetuximab + radioterapia. Nessuna prova esiste attualmente che giustifichi l'uso preferenziale del cisplatino o del cetuximab. La pratica clinica suggerisce di preferire il cisplatino in pazienti che siano sufficientemente fit per tollerarlo, mentre il cetuximab è da preferire in caso di patologie o assunzione di farmaci concomitanti che pongono l'uso del cisplatino ad un rischio di tossicità superiore. Trials clinici sono in corso per valutare fattibilità di un trattamento comprendente un taxano in aggiunta allo schema cisplatino - cetuximab.

I pazienti con malattia ricorrente/metastatica sono trattati con chemioterapia o con best supportive care (se non idonei alla chemioterapia). In particolare, dal 2008 il gold standard della terapia nei pazienti ricorrenti/metastatici è rappresentato dallo schema EXTREME (cisplatino, 5 fluorouracile, cetuximab). Questo trattamento prevede la combinazione tra cisplatino 100 mg/mq gg1, 5-Fluorouracile 1000 mg/mq/die gg1- 4 ev ic q21 e cetuximab con dose carico al gg1 di 400 mg/mq e successive somministrazioni settimanali di 250 mg/mq. Il trattamento così riportato, dovrebbe essere proseguito fino ad un massimo di 6 cicli e in caso di malattia ancora responsiva si dovrebbe sospendere la chemioterapia e proseguire il trattamento con cetuximab di mantenimento fino a progressione o tossicità limitante. Tale trattamento ha dimostrato di conferire un beneficio statisticamente significativo, rispetto ai trattamenti precedenti, sia in termini di PFS che di OS e deve essere proposto a tutti i pazienti fit in particolare per lo schema chemioterapico. La sopravvivenza mediana, tuttavia, in tali pazienti è inferiore a 1 anno e ciò impone la necessità di rinvenire farmaci più attivi. L'immunoterapia, che ha rappresentato un major breakthrough in un largo novero di patologie, ha prodotto sostanziali benefici anche nei tumori del testa collo. In particolare, il nivolumab, inibitore del PD1, ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza in seconda linea di trattamento in pazienti con malattia ricorrente/metastatica quando comparato con la standard of care che consiste, al momento, nella somministrazione di docetaxel o metotrexate o cetuximab in monoterapia. Tale brillante risultato ha spianato la via per l'utilizzo in prima linea, in uno studio di fase III, del nivolumab somministrato in combinazione con ipilimumab versus il gold standard terapeutico rappresentato dallo schema EXTREME.

I carcinomi del rinofaringe e delle ghiandole salivari rappresentano esempi di trattamenti medici peculiari, differenti dagli altri tumori del testa collo.

I carcinomi indifferenziati del rinofaringe si giovano di un trattamento con RT da sola negli stati iniziali della malattia. Allorquando la malattia si manifesti in forma avanzata l'approccio terapeutico consiste nella somministrazione di CT+ RT concomitante oppure di chemioterapia di induzione seguita da CT/RT concomitante. La CT in questi casi include sempre il cisplatino con eventuali aggiunte di fluoropirimidine , taxani , antracicline.

I carcinomi delle ghiandole salivari constano di diversi istotipi, i più frequenti dei quali il carcinoma adenoideo cistico, il carcinoma muco epidermoide e molti tipi differenti di adenocarcinoma. Inoltre, nelle ghiandole salivari si possono generare altri tipi di tumori come, i carcinomi a cellule squamose, carcinomi indifferenziati, carcinoma anaplastico a piccole cellule. L'espressione dei recettori per gli androgeni sulle cellule tumorali può essere utilizzata per l'indicazione a terapie con gli inibitori selettivi.

PERCORSO TERAPEUTICO PER SEDE DI MALATTIA

1) CAVO ORALE

Si riconoscono a livello del cavo orale i seguenti distretti: labbro inferiore e superiore, gengive inferiore e superiore, pavimento orale anteriore e laterale, lingua mobile (2/3 anteriori), guance, trigono retromolare e palato duro. I fattori di rischio più importanti sono il consumo di alcol e il tabagismo, insieme ai microtraumi da malformazioni dentarie. Le neoplasie insorgono frequentemente su lesioni precancerose preesistenti (leucoplachie, eritroplasie, lichen, fibrosi). Il 5% circa dei carcinomi del cavo orale è HPV correlato.

La chirurgia e la RT sono le due modalità di trattamento principali, usate in alternativa o in associazione. La decisione terapeutica dipende da molti fattori correlati allo stadio (T, N, M) e alle caratteristiche del paziente (comorbidità, stato sociale, scelte personali). L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere un'exeresi radicale (R0), riservando ad altre terapie un eventuale ruolo di salvataggio.

Negli stadi iniziali (T1, T2) la chirurgia radicale, associata a svuotamento linfonodale laterocervicale dei livelli I-III (anche IV livello per i tumori della porzione posteriore del corpo linguale) monolaterale o bilaterale (in base alla sede della lesione) è il trattamento di elezione. Solo nel caso di T1 e T2 "favorevoli" (diametro massimo <3cm, componente infiltrante <1cm e spessore

di T <4mm) può essere preso in considerazione un trattamento RT alternativo alla chirurgia; il trattamento adiuvante RT è contemplato nei tumori T2 “sfavorevoli” (diametro massimo >3cm, componente infiltrante >1cm e spessore di T \geq 4mm), dove, al trattamento chirurgico, deve seguire la RT adiuvante in caso d’interessamento dei linfonodi regionali e/o presenza di fattori sfavorevoli, quali: 1) *grading* elevato, 2) invasione perineurale, 3) embolismo endovasale . Il trattamento adiuvante concomitante RT/CT è indicato in presenza di margini chirurgici positivi (R1 e/o 2) e/o interessamento extracapsulare dei linfonodi regionali asportati. Nei casi di T avanzato operabile (T3, T4) la chirurgia resta il trattamento di elezione, seguita da RT con o senza CT concomitante a seconda dei fattori di rischio. Nelle neoplasie localmente avanzate (T3, T4) non operabili, il trattamento concomitante CT/RT a base di platino viene considerato l’opzione *standard*, sostituito dalla RT esclusiva o associata al cetuximab.

Il trattamento del collo N0 deve tenere conto di fattori legati al T primitivo (sede, profondità di invasione < o > di 3-4 mm), al paziente (accesso al follow-up) e alla modalità di trattamento scelta per il T primitivo. La tecnica del linfonodo sentinella, da alcuni considerata utile per personalizzare l’estensione di una *neck dissection* (ND) profilattica, non è ancora standardizzata e deve essere considerata sperimentale.

Nei casi N+ è necessaria una ND che comprenda i livelli dal I al V (evitabile quest’ultimo se le metastasi non coinvolgono i livelli III e IV). Se il T è operabile in monoblocco con N può essere utilizzata la chirurgia (*radical ND* eventualmente modificata), seguita da RT esclusiva o CT/RT.

2) OROFARINGE

In tale regione si riconoscono le seguenti sottosedi: base lingua (1/3 posteriore lingua compresa la plica faringo-epiglottica e la plica glosso-epiglottica), palato molle, tonsilla palatina e parete faringea posteriore e laterale. Fattori di rischio riconosciuti sono: abitudine all’alcol, tabagismo ed infezione da HPV; la determinazione dell’HPV è indicata a fini prognostici e quale predittore positivo di risposta alla RT e CT.

La chirurgia e la RT sono le due modalità principali, usate in alternativa o in associazione, ed eventualmente integrate dalla CT.

Per le lesioni più piccole (T1) sono possibili interventi chirurgici conservativi, per via transorale o, nelle sedi profonde (base lingua), per via faringotomica; nel caso di neoplasie in stadio avanzato gli interventi possono portare a sequele funzionali che dipendono dalla sede del T. Nelle lesioni a sede laterale (loggia tonsillare, ponte amigdale-glosso), le demolizioni devono prevedere accessi

transmandibolari e fasi ricostruttive talvolta complesse, con possibili sequele estetiche e funzionali su masticazione e deglutizione. Nelle sedi posteriori mediane (base lingua, vallecule glossoepiglottiche) il frequente coinvolgimento di strutture laringee può comportare interventi di laringectomia parziale, subtotale o totale, con conseguenti disturbi della funzione deglutitoria e fonatoria. Nella maggior parte dei casi si rende necessaria la ND, monolaterale nelle lesioni laterali e bilaterale nelle lesioni mediane. Potrà essere presa in considerazione, sulla base della disponibilità strumentale e delle curve di apprendimento, la chirurgia robotica transorale (TORS), che ha dimostrato in diversi studi buoni risultati in termini di rispetto della funzione, controllo della malattia e rimodulazione dei trattamenti integrati adiuvanti.

Nei T1-T2 può essere presa in considerazione la RT esclusiva, che rappresenta la terapia di elezione nei tumori della parete posteriore, per evitare conseguenze funzionali. Il trattamento radioterapico va eseguito in concomitanza a chemioterapia in presenza di linfonodi positivi. Negli stadi localmente avanzati (T3 o T4), la radicalità chirurgica si ottiene attraverso interventi demolitivi, pertanto non è indicata come prima opzione, mentre la RT associata alla CT con regimi terapeutici a base di platino (o al cetuximab per i pazienti con basso PS e/o >70 anni), rappresenta il trattamento di scelta, in quanto consente la preservazione d'organo. La RT post-operatoria associata a CT è indicata nei casi di alto rischio di ricaduta dopo l'intervento, quali: 1) interessamento dei linfonodi regionali, 2) grading elevato, 3) invasione perineurale, 4) embolismo endovasale.

3) IPOFARINGE

A livello dell'ipofaringe si riconoscono tre sottosedi: seni piriformi, parete posteriore e area retrocricoidea. Esiste una correlazione chiara tra l'insorgenza dei tumori dell'ipofaringe e l'abuso di alcol e tabacco. Per quanto riguarda il trattamento delle lesioni in stadio iniziali (stadio I, II), i risultati ottenuti con la chirurgia (*open* o endoscopica *laser*) associata a linfadenectomia regionale (trattamento del collo) o con la RT sono sovrapponibili; in alcuni casi la RT (in particolare IMRT) è preferibile per il minore impatto funzionale. Nei T2-3 o in caso di N+ in prima istanza è ipotizzabile avviare un trattamento sistemico seguito da chirurgia o radiochemioterapia. Gli stadi più avanzati (III e IV) operabili sono trattati con chirurgia radicale (in genere faringolaringectomia totale), associata a linfadenectomia regionale, seguita da RT, con o senza CT, in base alla presenza dei fattori di rischio "maggiori" (metastasi extracapsulari linfonodi regionali, margini chirurgici interessati). La RT/CT concomitanti possono avere un ruolo in termini di conservazione d'organo, con probabilità di controllo locale e sopravvivenza sovrapponibili alla chirurgia; pertanto dovrebbero essere prese in considerazione come prima opzione.

I pazienti con neoplasie non operabili sono candidati a trattamento RT/CT concomitante con platino-derivati o cetuximab in caso di basso PS o di età avanzata (>70 anni).

4. LARINGE

Si distinguono in neoplasie della regione sovraglottica, glottica e sottoglottica, con implicazioni diverse sul piano terapeutico. I trattamenti dei tumori della regione laringo-ipofaringea si prefiggono di conservare, per quanto possibile, la funzione fonatoria attraverso l'impiego di trattamenti conservativi. Per quanto riguarda il trattamento, in linea generale le lesioni in stadio iniziale (stadio I e II) possono essere trattate con chirurgia o RT; negli stadi avanzati la chirurgia prevede la laringectomia totale e la CT/RT può rappresentare un'alternativa per la preservazione d'organo, con l'eccezione dei casi di invasione massiva della cartilagine tiroidea e della base della lingua >1 cm in cui la chirurgia demolitiva rappresenta il trattamento di scelta. In molti casi vi è indicazione, in presenza di fattori di rischio, alla RT postoperatoria.

Laringe sopraglottica: le lesioni in stadio I e II possono essere trattate con chirurgia conservativa (endoscopica o open) o con la RT esclusiva, con risultati sovrapponibili. Nei margini *closed* è indicata una RT postoperatoria. La chirurgia laser è preferibile in relazione alla migliore preservazione d'organo e le minori complicazioni (edema, necessità di tracheostomia, disfagia, condronecrosi, reazioni cutanee, fistole faringo-cutanee, laringectomia di salvataggio). Nei T3 N0-1 il trattamento di scelta è la radiochemioterapia. Nei T4 va valutata la possibilità della chirurgia seguita da un trattamento radiochemioterapico, o in alternativa radiochemioterapia da sola. In caso di malattie non operabili per patologie concomitanti o non resecabili, o in caso di rifiuto del paziente, la CT/RT o la RT restano l'unica possibilità di terapia. In quei pazienti in cui potrebbe essere indicata una chirurgia conservativa, ma in cui è preventivabile un successivo trattamento CT/RT adiuvante, si dovrebbe considerare una strategia di preservazione d'organo per il rischio di sequele funzionali tardive post-operatorie.

- **Laringe glottica:** la RT esclusiva e la chirurgia laser ottengono gli stessi risultati nei T1. La cordectomia endoscopica laser CO₂ è impiegata nel controllo locale di malattia negli stadi I e II; la RT è preferibile quando vi è interessamento della commessura anteriore o della laringe sottoglottica. Il margine di exeresi chirurgica accettato è di 1 mm, mentre nel caso di margini positivi è sempre indicato un secondo trattamento, RT o chirurgia.. Nei tumori avanzati (T3, T4) è indicata anche in questo caso ad una strategia di preservazione d'organo, ricorrendo alla CT/RT, limitando la chirurgia al salvataggio dei fallimenti. Anche in questi casi il cetuximab, a scopo radiosensibilizzante, può sostituire i platino-derivati in caso di PS scaduto, di età avanzata

o di controindicazioni alla chemioterapia. I tumori avanzati (T3, T4) possono essere trattati anche con chirurgia (laringectomia ricostruttiva o totale con svuotamento linfonodale cervicale bilaterale) e RT adiuvante, combinata alla CT in presenza di fattori di rischio (metastasi linfonodali extracapsulari, margini interessati).

- **Laringe sottoglottica:** la RT è indicata negli stadi I e II, mentre negli stadi avanzati è indicato il trattamento chirurgico seguito da RT postoperatoria. Nei tumori T3 N0 può essere utilizzata una strategia di preservazione d'organo con CT/RT.

5. RINOFARINGE

Rappresentano un'entità peculiare nell'ambito delle neoplasie cervico-facciali, caratterizzati da precoce e spiccata tendenza alla progressione locale, diffusione ai linfonodi regionali e a distanza. Gli istotipi principali sono i carcinomi non cheratinizzanti, spinocellulari cheratinizzanti e spinocellulari di tipo basaloide; possono essere associati ad infezione da EBV, la cui riattivazione può essere favorita dal fumo di sigaretta.

Le dimensioni del tumore e l'interessamento linfonodale rappresentano i principali fattori prognostici. Nella stadiazione riveste un ruolo importante la PET/TC con 18 FDG, per lo studio dell'estensione locale e delle eventuali localizzazioni a distanza. La ricerca dell'EBV nelle cellule tumorali può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altre neoplasie; inoltre, la determinazione dell'EBV-DNA plasmatico rappresenta un importante indicatore prognostico in corso di terapia.

La RT, in particolare la IMRT, rappresenta il cardine del trattamento, con finalità curative in tutti gli stadi di patologia non metastatici. Nello stadio I è indicata la RT esclusiva. E' possibile valutare indicazione e fattibilità della brachiterapia per i tumori di piccole dimensioni o nelle recidive. Nello stadio II è stato dimostrato un beneficio aggiuntivo impiegando la CT/RT concomitante rispetto alla sola RT. Gli stadi III e IV A/B vengono trattati con RT/CT concomitante; la CT d'induzione può trovare indicazione in pazienti con alto rischio di ricaduta viscerale a distanza (es. polmone, fegato). In caso di recidive loco-regionali, è possibile prendere in considerazione in casi selezionati la re-irradiazione mediante stereotassi o brachiterapia oppure la resezione chirurgica di salvataggio. La chirurgia del collo è indispensabile in caso di residuo di malattia linfonodale dopo un trattamento primario o in caso di recidiva in tale distretto. Il trattamento della malattia avanzata prevede l'uso di schemi di polichemioterapia comprendenti i platino-derivati associati a diversi farmaci (gemcitabina, taxani, antracicline, ifosfamide).

6. CAVITÀ NASALI E SENI PARANASALI

Rientrano in questa categoria neoplasie molto eterogenee per istotipo e sede, a partenza da fosse nasali, seno mascellare, seno etmoidale, seno sfenoidale e frontale; è nota per tali neoplasie un'associazione con esposizioni professionali (cromo, nichel, legno, cuoio). Tra gli istotipi sono inclusi il carcinoma squamocellulare, linfoepiteliale, indifferenziato, adenocarcinomi, carcinomi ad origine dalle ghiandole salivari ed i carcinomi neuroendocrini. L'interessamento linfonodale è raro così come la presenza di metastasi a distanza; tali neoplasie tendono, piuttosto, all'invasione loco-regionale.

La terapia *standard* è quella chirurgica, attuata, sempre più frequentemente, con tecniche innovative di tipo endoscopico, qualora si possa ottenere la radicalità oncologica con tale procedura. Nei pazienti inoperabili per comorbidità e nei casi non resecabili, la RT è un trattamento valido, mantenendo un potenziale curativo. Recente è l'introduzione dell'adroterapia (prevalentemente protoni e ioni-carbonio) che potrebbe trovare indicazione in particolare in alcuni istotipi, sia per la più vantaggiosa distribuzione di dose rispetto ai trattamenti con fotoni (con maggiore preservazione degli organi critici in particolare delle strutture intracraniche), che per il vantaggio radiobiologico (maggiormente efficace nei tumori radio-resistenti quali quelli originati dalle ghiandole salivari), pertanto è consigliabile far valutare i pazienti presso un centro di proton terapia. Da valutare infine, in casi selezionati, il potenziale apporto della CT, specie se somministrata in concomitanza alla RT. Per quanto concerne i fattori di rischio per la RT post-operatoria, si applicano gli stessi principi validi anche per le altre sedi del distretto testa-collo. Nel caso delle neoplasie etmoidali, la RT è sempre indicata dopo la chirurgia in virtù di un rischio di recidiva locale particolarmente alto. Nella maggioranza dei casi la presentazione di questi pazienti è N0; la probabilità di metastatizzazione è bassa, anche nei casi avanzati, ad eccezione delle istologie più aggressive (carcinomi sinonasali indifferenziati, istologie a differenziazione neuroendocrina); in questi casi è suggerita la RT profilattica dei livelli più alti del collo. Nei rari casi con linfonodi regionali interessati, il trattamento chirurgico del collo è mandatorio, eventualmente seguito da RT adiuvante. Per i tumori a partenza dal seno etmoidale (T1, T2) la terapia chirurgica è l'opzione di prima scelta, associata alla RT post-operatoria in base ai classici fattori di rischio, descritti precedentemente. Nei T3-T4a se fattibile è indicata la resezione chirurgica o se non candidabile a chirurgia, radioterapia associata a trattamento sistemico. Nei T4b la prima opzione è la radiochemioterapia.

7. GHIANDOLE SALIVARI

I tumori maligni delle ghiandole salivari rappresentano il 3% delle neoplasie del distretto cervico-facciale. Sono caratterizzati da spiccata eterogeneità istologica e prognostica, con diversi istotipi dotati di elevata aggressività biologica, tra questi, i più frequenti sono: adenoideo-cistico di alto grado, muco epidermoide di alto grado, duttale di alto grado, carcinoma ex adenoma pleomorfo invasivo, squamocellulare, adenocarcinoma NAS, carcinoma a piccole cellule, linfoepiteliale e sarcomatoide. I fattori prognostici principali sono: lo stadio, l'istotipo, il grado di differenziazione e la sede d'insorgenza. L'incidenza di metastasi linfonodali alla diagnosi è del 25% circa, mentre le metastasi a distanza sono rare all'esordio della patologia, con insorgenza negli anni successivi con frequenze variabili a seconda dell'istotipo e dello stadio iniziale del tumore. La sede più frequentemente interessata è la parotide, seguita dalle ghiandole sottomandibolari e, infine, dalle ghiandole salivari minori.

Il trattamento di prima scelta è la chirurgia. Nei T1-T2 è indicata una parotidectomia esofaciale o totale con preservazione del VII. Nei tumori ad alto grado o profondi è indicata una parotidectomia totale con risparmio del nervo facciale, tranne nei casi con infiltrazione macroscopica dello stesso. Possono essere necessarie resezioni ossee (osso temporale, mandibola). Una ND selettiva o un trattamento RT va eseguito in caso di tumori ad alto grado o con diametro ≥ 4 cm. La RT post-operatoria trova indicazione in caso di tumori del lobo profondo, lesioni avanzate, R1 o R2 dopo chirurgia, tumori G3-G4, infiltrazione ossea o connettivale, diffusione perineurale, metastasi linfonodali, rottura capsulare, exeresi di recidiva locale dopo pregressa chirurgia. I tumori T1-T2 a istotipo favorevole sono trattati con la sola chirurgia. Nei carcinomi adenoideo-cistico e duttale è raccomandata la RT post-operatoria indipendentemente dallo stadio, utile valutazione presso un centro di Adroterapia a causa della marcata radioresistenza di questi tumori. La RT esclusiva può essere indicata in caso di lesioni non resecabili o, a scopo palliativo, in caso di metastasi a distanza.

In caso di malattia recidivata o comparsa di metastasi vanno prese ancora in considerazione la chirurgia e la RT. Per le situazioni non suscettibili di trattamento chirurgico o RT, andrebbe utilizzata la CT solo in caso di franca progressione o nei pazienti sintomatici.

8. METASTASI LINFONODALI DA TUMORE PRIMITIVO IGNOTO (UPT)

In generale il primo approccio nelle metastasi linfonodali è la ricerca del tumore primitivo, tramite un approccio clinico, esami endoscopici del rino-oro-ipo faringe e della laringe con biopsia

rinofaringea ed eventuale tonsillectomia , ed indagini strumentali secondo il seguente ordine: eco collo e tiroide , CT con mdc , RM con mdc e PET/TC con fdg . Qualora il primitivo non venga individuato dopo tale esami si passa ad una biopsia (FNA biopsy) della linfadenopatia interessata, il cui risultato potrebbe indirizzare i successivi esami alla ricerca del primitivo: esame istologico (adeno-squamoso-indifferenziato); valutazione dell'HPV ed HBV ; Tireoglobulina-calcitonina ; PAX8 ; TTF . E' raccomandata ad alcuni autori tonsillectomia bilaterale diagnostica.

In linea generale, in caso di metastasi da carcinoma squamoso l'indicazione è per una dissezione del collo (livelli I-V), seguita da RT con o senza CT in caso di estensione extracapsulare. In caso di carcinoma indifferenziato si procederà a dissezione del collo (livelli I-V) seguita da RT con o senza CT, o in alternativa a CT/RT. In caso di adenocarcinoma è indicata la dissezione del collo seguita da RT postoperatoria. Se viene eseguita la dissezione del collo e lo stadio è favorevole (N1 senza estensione extracapsulare) la RT postoperatoria può essere omessa, se è possibile un follow-up intensivo, e riservata al trattamento dell'eventuale comparsa del T. In caso di N avanzati, la RT post-operatoria è obbligatoria, eventualmente associata a CT (sempre in caso di estensione extracapsulare). L'associazione CT/RT può essere la prima scelta in caso di metastasi di carcinoma indifferenziato.

In accordo alle esperienze passate in caso di metastasi laterocervicali , spesso qualora non si riscontri il primitivo questo può essere localizzato lungo l'asse faringeo (naso-oro-ipo faringe) e la laringe queste sedi pertanto vanno inserite nel volume di dose sub clinica . La cavità orale non va inclusa se non in presenza di sospetto clinico strumentale . In caso di positività HPV può essere sufficiente irradiare solo l'orofaringe . In caso di positività HBV può essere sufficiente irradiare solo il rinofaringe . Laringe ed ipofaringe sono considerate a basso rischio se il III ed il IV livello non sono coinvolti con PET/TC negativa . Tradizionalmente tutti i livelli omolaterali alla malattia macroscopicamente coinvolta vanno irradiati . Sull'irradiazione dei linfonodi , è consigliabile includere i retrofaringei bilaterali , sul collo bilaterale bisogna considerare pro e contro valutando in base a tossicità attesa il rapporto costo beneficio , considerando anche le informazioni ottenute mediante biopsia e quindi trattare il collo bilaterale con maggiore probabilità nei sospetti casi di rino-oro-ipo faringe e laringe , e considerarne l'omissione nei casi di parotide ; il Ib livello potrebbe essere omesso se il II e III sono clinicamente negativi.

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE

Nei tumori del distretto testa-collo non è raro il riscontro di un mancato controllo locale della patologia, con persistenza o recidiva della stessa. Ove praticabile, è sempre preferibile l'impiego di re-interventi chirurgici e/o radioterapici di "salvataggio"; nel caso tali strategie risultino non perseguibili, si rende necessario l'utilizzo di terapie sistemiche "palliative".

Il trattamento sistemico ad oggi considerato *standard* di prima linea è la combinazione di cisplatino (o carboplatino), 5-fluorouracile e cetuximab (schema EXTREME). Nel trattamento di pazienti in progressione dopo terapia a base di derivati del platino è stata recentemente introdotta la possibilità di utilizzo dell'immunoterapia con nivolumab, anticorpo monoclonale diretto contro PD-1, in grado di elicitare la risposta immunitaria antitumorale del paziente. Uno dei principali problemi dell'immunoterapia è la mancanza di chiari marcatori predittivi di efficacia, specialmente quanto si considerano i costi di questi trattamenti. Il nivolumab è stato il primo trattamento immunoterapico che ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale. La determinazione di PD-L1 non sembra essere un marcatore sufficientemente valido per predire l'efficacia del trattamento.

Successive linee di trattamento sono basate sull'uso di chemioterapici, a scelta del clinico, oppure sull'inserimento in studi clinici.

Il paziente avviato a terapia sistemica viene affidato all'Oncologo, che ne seguirà l'iter terapeutico, disponendo del supporto delle specialità presenti nel GOM, ove necessarie.

In caso di malattia avanzata, resistente ai trattamenti farmacologici, o di grave scadimento delle condizioni generali del paziente tale da non rendere possibili ulteriori trattamenti specifici, sarà cura del GOM provvedere ad allertare il Medico di Medicina Generale e/o le strutture di Cure Palliative territoriali per la presa in carico.

FOLLOW-UP

Il follow-up dei pazienti sottoposti a trattamento per tumori testa-collo è necessario per: a) individuare precocemente una recidiva o una ripresa di malattia che consentano ancora un trattamento conservativo; b) identificare precocemente un tumore sincrono (entro 6 mesi dalla precedente diagnosi) o metacrono (dopo 6 mesi dalla precedente diagnosi); c) valutare la risposta al trattamento; d) monitorare e gestire le eventuali complicanze; e) ottimizzare la riabilitazione post-trattamento; f) identificare eventuali metastasi viscerali. Durante il follow-up è importante valutare

e tenere sotto controllo gli esiti funzionali, le sequele e le complicanze terapeutiche che possano influire sulla qualità della vita del paziente.

Modalità del follow-up

Il follow-up si basa su:

- anamnesi e valutazione clinica: sono mirati all'acquisizione di informazioni in merito alla comparsa di nuovi segni e/o sintomi. Il carattere permanente o progressivamente ingravescente di tali segni e/o sintomi è sospetto per recidiva. Tipicamente, durante la valutazione clinica si deve ispezionare la sede del tumore primitivo, ricercare edema, fibrosi e micosi eventuali, ricercare un'eventuale seconda sede tumorale del distretto testa-collo, ricercare mediante palpazione eventuali linfadenopatie laterocervicali;
- curva del peso: insieme alla comparsa di dolore sono spesso marcatori di recidiva;
- valutazione strumentale ORL con videoendoscopia delle vie aereo-digestive superiori (VADS): consente di esplorare tutti i siti delle vie aereo-digestive superiori. A tal fine, l'utilizzo di un fibroscopio flessibile deve essere disponibile per poter essere utilizzato qualora il contesto lo esiga.

Frequenza del follow-up

In generale, il follow-up va effettuato secondo il seguente calendario, sebbene esistano delle variazioni in base alla sottosede del tumore primitivo:

- ogni 2-3 mesi il primo anno
- ogni 3-4 mesi il secondo e terzo anno
- ogni 6 mesi il quarto e quinto anno
- una volta all'anno gli anni successivi.

Esami strumentali e valutazioni complementari

L'utilizzo della PET non è indicata sistematicamente nel follow-up; essa viene richiesta a giudizio degli specialisti quando viene sospettata una recidiva tumorale. Inoltre, nei primi 3 mesi post-trattamento non è ritenuta utile a valutare la sede primitiva a causa dei falsi positivi determinati dall'infiammazione locale, da eventuali infezioni o da osteo-radionecrosi.

Durante il follow-up, si consiglia di effettuare sistematicamente il dosaggio degli ormoni tiroidei ogni 6-12 mesi, in caso di radioterapia in sede cervicale.

Una valutazione periodica e, laddove possibile, una riabilitazione conservativa-protetica dello stato dentario sono raccomandate in particolare per i pazienti sottoposti a radioterapia a livello dei

mascellari. Le estrazioni dentarie eseguite in pazienti sottoposti a radioterapia a livello dei mascellari dovrebbero essere eseguite preferenzialmente da un chirurgo maxillo-facciale o da un chirurgo orale esperto in tematiche oncologiche, poiché sono ritenute procedure ad alto rischio di osteonecrosi soprattutto nei primi due anni.

Il supporto nutrizionale di un dietologo può essere indicato soprattutto in pazienti denutriti anche in preparazione al trattamento e nei portatori di gastrostomia percutanea.

Il supporto psicologico-sociale è utile in tutti i pazienti sottoposti a trattamenti per tumore del distretto testa-collo.

RIABILITAZIONE

Le problematiche riabilitative correlate alle neoplasie del distretto testa-collo ed ai trattamenti associati sono causa di limitazione di numerose attività del paziente, intervenendo sulla sfera individuale e sociale e influenzando, dunque, negativamente sulla performance sociale e sulla qualità della vita. Nel progetto riabilitativo individuale, in particolare, bisogna individuare alcune problematiche specifiche:

- problematiche neurologiche centrali e/o periferiche:
 - a) post-chirurgiche, prevalentemente di tipo funzionale e più raramente da danno anatomico;
 - b) post-chemioterapiche, specie la neuropatia periferica sensitivo-motoria;
 - c) post-attiniche: neuropatie sensitivo-motorie nei distretti irradiati. Tale danno è prevalentemente di tipo funzionale (neuroaprassia) e, solo minimamente, di tipo anatomico laddove vi è stata una chirurgia demolitiva o negli esiti post-CT e post-RT.
- il linfedema del capo e del collo, a seguito di linfadenectomia e/o di radioterapia, è causa di limitazione di numerose attività (parlare, mangiare, bere, vedere, respirare) e di alterazione dell'immagine corporea
- problematiche motorie legate a sacrificio di muscoli (m. sternocleidomastoideo ed altri), legate a miopatie da farmaci (cortisonici, chemioterapici, immunoterapia)
- problematiche respiratorie sia legate alla tracheotomia che alla riduzione dell'endurance muscolare
- problematiche di comunicazione orale e di deglutizione che limitano severamente la vita di relazione e che possono portare a perdita di peso rilevante.

Un intervento riabilitativo precoce può restaurare funzioni ed attività più o meno compromesse dalla neoplasia e/o dai trattamenti.

Riabilitazione logopedica

La riabilitazione logopedica del paziente con tumore del distretto testa-collo si articola in ambiti diversi: quello relativo alla disfagia e agli effetti sull'alimentazione, quello relativo alla disfonia ed agli effetti più o meno gravi sulla produzione vocale, quello relativo alle dislalie ed ai problemi relativi all'articolazione del linguaggio ed, infine, quello relativo alla disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare.

Queste problematiche possono presentarsi sia in pazienti sottoposti a chirurgia che in pazienti sottoposti a RT avendo attuato protocolli di preservazione d'organo.

I pazienti sottoposti a chirurgia del cavo orale o della regione faringo-laringea possono presentare modificazioni anatomiche che compromettono anche gravemente la ripresa dell'alimentazione. La radioterapia, inoltre, può danneggiare la funzionalità dei nervi periferici e favorire la fibrosi nei tessuti irradiati.

L'iter riabilitativo logopedico nel paziente disfagico ha come obiettivo il raggiungimento di una deglutizione funzionale (atto deglutitorio che comporti un tempo di transito orofaringeo inferiore ai 10 secondi, con aspirazione nulla e minimo residuo in bocca e in faringe). Pur non essendo sempre possibile un ritorno ad una deglutizione fisiologica, è possibile garantire al paziente un'alimentazione orale autonoma e sufficiente.

Il piano di trattamento viene stilato, in collaborazione con lo specialista ORL e il servizio di nutrizione, sulla base dell'osservazione clinica e della valutazione strumentale della funzionalità anatomica. Il deficit viene compensato tramite il recupero della motilità, della forza e della coordinazione dei muscoli residui, in abbinamento all'utilizzo di posture facilitanti, di manovre compensatorie e di artifici dietetici. Il sondino naso-gastrico, ove presente, viene mantenuto fino all'acquisizione di una deglutizione funzionale, per consentire un'adeguata alimentazione per tutta la durata del trattamento. Il tempo di recupero è variabile e molto dipendente dall'ampiezza della resezione chirurgica, dal numero delle strutture interessate e da fattori emotivo-relazionali.

In corso di ricovero il paziente viene trattato quotidianamente e seguito durante l'alimentazione. Una volta dimesso è possibile che sia seguito ulteriormente in regime ambulatoriale.

Per quanto riguarda il problema vocale, il grado di gravità varia rispetto alla patologia di partenza e alla strategia chirurgica adottata. Il trattamento riabilitativo ha lo scopo di migliorare la *performance* vocale in modo da migliorare i parametri vocali e la tenuta vocale e attenuare la fatica fonatoria. Il trattamento inizia dopo la chirurgia o in concomitanza del trattamento radioterapico, in un tempo che va dai 7 ai 15 giorni in base all'ampiezza della resezione chirurgica, con cadenza

bisettimanale, per circa 2 o 3 cicli di logopedia (in base alla necessità del paziente). Vengono poi previsti dei controlli periodici e, se necessario, si possono programmare dei brevi cicli di mantenimento. Un discorso a parte è quello che riguarda i pazienti sottoposti a laringectomia totale, che devono apprendere una metodica di fonazione completamente diversa da quella fisiologica. Si illustrano al paziente le diverse possibilità terapeutiche (voce erigmo fonica o voce tracheoesofagea) che comportano un differente percorso riabilitativo, con tempi di recupero diversi.

I pazienti sottoposti a chirurgia della mandibola o delle ghiandole salivari maggiori, che vengono poi sottoposti a radioterapia a ridosso dell'articolazione temporo-mandibolare possono presentare problemi nella normale apertura del cavo orale che possono sfociare in trisma serrati della mandibola con compromissione della funzione masticatoria e della perdita dei normali rapporti occlusali. In questo caso, poco dopo l'intervento chirurgico e prima dell'inizio del trattamento RT si istruisce il paziente sull'allenamento con l'utilizzo di uno specifico supporto utile a ripristinare la mobilità mandibolare dopo il trisma e l'ipomobilità. Il dispositivo utilizza il movimento passivo ripetuto per distendere il tessuto connettivo, rafforzare i muscoli indeboliti dalla patologia e rimobilizzare le articolazioni.

Lo stesso discorso vale anche per resezioni a carico della mucosa geniena o della guancia nel suo spessore che possono comportare perdita di sensibilità e motilità della zona, soprattutto a causa degli esiti cicatriziali. Questo comporta spesso un trisma causato da forti retrazioni cicatriziali, che vanno risolte con un allenamento precoce dell'apertura della bocca e dell'abbassamento della mandibola. Questo allenamento va effettuato per tutta la durata della radioterapia ed oltre fino alla stabilizzazione dei miglioramenti raggiunti.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM, AIOCC, AIRO) ed internazionali (ESMO, NCCN, France ORL Cancer Group 2006, North of England Cancer Network Head and Neck Cancer Clinical Guidelines 2011).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore della Testa e del Collo avverrà tramite prenotazione del MMG o di altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita sarà erogata entro **7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore così come la valutazione nutrizionale e la visita odontoiatrica con programmazione della bonifica del cavo orale, se di necessità, qualora non già disponibili o effettuati al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, la procedura diagnostica più appropriata per una definizione istologica dovrà essere attuata **entro 21 giorni** successivi all'atto della Presa in Carico.
- Il referto cito/istologico dovrà essere reso disponibile **entro 14 giorni dall'intervento**.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi e per un corretto inquadramento pre-trattamento (visita nutrizionale, visita odontostomatologica, ecc.), ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORP/CORPUS, sarà cura del Case Manager recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Nel caso in cui la procedura sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**, contattando il servizio di call-center del CORP/CORPUS.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.

- Nei casi in cui indicato, l'intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** al completamento della fase diagnostico-stadiativa presso la Chirurgia dedicata. In caso di impossibilità a rispettare la suddetta tempistica, il paziente sarà indirizzato presso altro centro abilitato con opportuna documentazione che attesti la sua condizione clinica e l'indicazione terapeutica fornita dagli Specialisti del GOM.
- Qualora alla Presa in Carico Multidisciplinare partecipasse, previa realizzazione di appositi Protocolli di Intesa formalizzati non vincolanti, una figura Specialistica proveniente da altra Istituzione abilitata della Rete Oncologica Campana, sarà cura dello Specialista erogare la prestazione stabilita in sede di riunione multidisciplinare presso la propria Istituzione di provenienza entro i tempi previsti.
- La diagnosi citologica/istologica definitiva del tumore dovrà essere resa disponibile **entro 14 giorni dall'intervento**.
- Se l'intervento è stato eseguito internamente al CORP/CORPUS, sarà cura del Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare al momento della disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.
- Se l'intervento dovesse essere stato praticato in altro Centro, sarà cura del Chirurgo, o di altro personale afferente allo stesso Istituto e dal Chirurgo incaricato, prenotare una nuova visita presso il CORP/CORPUS di provenienza, al fine di consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o radioterapia a scopo adiuvante dovrà avvenire **entro 45 giorni dall'intervento chirurgico**, tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida nazionali e internazionali.
- Nei pazienti non candidabili in prima istanza a intervento chirurgico per malattia localmente avanzata, saranno avviati a trattamento radio e/o chemioterapico esclusivo **entro 21 giorni** dall'ultima valutazione del GOM. Al termine del trattamento radio e/o chemioterapico, seguirà rivalutazione da parte del GOM per pianificazione del prosieguo terapeutico ottimale (chirurgia versus terapia per malattia non resecabile).
- I pazienti affetti da malattia metastatica alla diagnosi saranno avviati a un programma integrato di trattamenti a scopo palliativo (chemioterapia, immunoterapia, radioterapia, terapie di supporto) **entro i 21 giorni** dall'ultima valutazione del GOM.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà delle prenotazioni necessarie all'inizio dei diversi trattamenti indicati dal GOM, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà



ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.