

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>DOCUMENTO VARIO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEOPLASIE MALIGNI DEL'OROFARINGE – SPECIFICHE DEL PD TAA E RELATIVI RIFERIMENTI DELLE LINEE GUIDA</b></p>	<p><b>DV07/PDTAA30</b></p> <p>Rev.00 del 21/03/2023</p> <p>Pag. 1 di 4</p>
---	---	--

## 1. SINTOMI E DIAGNOSI CLINICA

I tumori dell'orofaringe si presentano con sintomatologia molto sfumata nei casi iniziali, solitamente con disfagia, sanguinamento dal cavo orale e talora dolore (è possibile l'otalgia riflessa, specie nei casi con importante coinvolgimento della base linguale). Spesso questi tumori sono diagnosticati in fase avanzata; il coinvolgimento linfonodale è molto frequente (50-70% alla diagnosi, nel 20-30% dei casi bilaterale) frequentemente è il primo segno clinico.

L'esame obiettivo deve avvalersi di strumentazione endoscopica (ottiche flessibili o rigide) per poter valutare accuratamente la mucosa; l'utilizzo della bioendoscopia (luce NBI) è fortemente raccomandato. In certi casi (specie nei tumori HPV correlati) è possibile che il tumore primitivo abbia dimensioni minime, nell'ordine di pochi mm; infatti, le sedi più frequenti dove è individuato il tumore primitivo nei casi che esordiscono con una metastasi latero-cervicale da primitivo occulto sono la base linguale e la tonsilla. In questi casi il contributo della bioendoscopia è imprescindibile.

Data la spiccata tendenza di questi tumori alla crescita sottomucosa, è molto importante completare l'obiettività con la palpazione (specie per i tumori della base linguale) in quanto la reale estensione della neoplasia potrebbe essere sottostimata dalla sola ispezione.

La correlazione o meno con l'infezione da HPV definisce due gruppi di pazienti distinti per quanto riguarda epidemiologia, comportamento biologico del tumore, prognosi e, dal 2017, stadiazione TNM (VIII Edizione).

E' raccomandabile la determinazione di HPV (p16 o PCR), utile ai fini prognostici. Non esiste al momento un kit standard per la determinazione dell'HPV. La presenza di p16 in immunocistochimica è fortemente predittiva della presenza di HPV nel tumore; inconsiderazione dell'esistenza di casi p16+/HPV- con prognosi peggiore, è comunque opportuno integrare la reazione immunocistochimica per p16 con un test di ricerca del DNA di HPV16 o dei genotipi virali ad alto rischio tra i numerosi disponibili a scopo diagnostico (ibridazione in situ o PCR); l'analisi di mRNA può essere utile nei casi dubbi.

## 2. VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare indicate nella diagnosi delle neoplasie dell'orofaringe sono:

- RM
- TC
- Ecografia (US) ± FNA
- 18F-FDG PET, PET/TC

La RM con mdc è la tecnica di scelta nelle neoplasie dell'orofaringe, sia in quelle piccole suscettibili di trattamenti locoregionali (chirurgia convenzionale o robotica, radioterapia), sia negli stadi avanzati, candidati ad un trattamento conservativo chemio-radioterapico.

Tutti i pazienti che hanno controindicazioni alla RM o poco collaboranti potranno eseguire una TC preferibilmente multidetettore con mdc.

La PET-TC rappresenta la tecnica di integrazione allo studio RM per la valutazione a distanza soprattutto negli stadi avanzati e nella ricerca del primitivo, clinicamente occulto, in particolare in quei pazienti con citologia su adenopatia per carcinomi squamosi (SCC); in questi pazienti la lesione può essere di piccole dimensioni, localizzata nella tonsilla palatina, che potrebbe presentare caratteristiche all'imaging morfologico nella norma, o nella base della lingua, dove si potrebbero avere problemi di identificazione nello studio morfologico, per la presenza della tonsilla linguale.

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>DOCUMENTO VARIO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEOPLASIE MALIGNI DELL'OROFARINGE – SPECIFICHE DEL PD TAA E RELATIVI RIFERIMENTI DELLE LINEE GUIDA</b></p>	<p><b>DV07/PDTAA30</b></p> <p>Rev.00 del 21/03/2023</p> <p>Pag. 2 di 4</p>
---	--	--

è utile completare la stadiazione con esame TC con mdc del torace.

L'ecografia con FNAC è indicata in presenza di linfonodi dubbi, soprattutto controlaterali alla sede della lesione.

- RM massiccio facciale-collo con mdc negli stadi I e II (T1N0, T2N0), in particolare per neoplasie piccole della base della lingua e della tonsilla palatina suscettibili di chirurgia.
- TC massiccio-facciale-collo con mdc se RM non disponibile e in tutti i casi vi sia una controindicazione alla RM.
- Negli stadi più avanzati III (T3N0, T1-T2-T3/N1), IVa (T4a/N0-N1, T1-T2-T3/N2) e IVb (N3), in previsione di un trattamento chemio-radioterapico RM per la stadiazione loco-regionale e PET-TC per la stadiazione a distanza.
- Laddove non vi sia la possibilità di utilizzo della PET-TC, si potrà eseguire una TC del torace e addome±scintigrafia ossea ad integrazione dello studio RM. Laddove non sia possibilità di eseguire la RM e la PET-TC si potrà eseguire uno studio TC massiccio-facciale, collo, torace e addome±scintigrafia.
- Ecografia con FNAC per linfonodi dubbi, soprattutto controlaterali alla sede della lesione.
- Pazienti con linfonodi positivi per SCC al citologico, HPV+ per la ricerca del T, clinicamente occulto, PET-TC come primo esame ed eventuale RM con mdc.
- Pazienti con neoplasia in stadio iniziale (stadio I e II), forti fumatori è suggerito esame TC del torace.

### **3. TRATTAMENTO**

Per quanto riguarda il trattamento, la chirurgia e la RT sono le due modalità principali, usate in alternativa o in associazione, ed eventualmente integrate dalla CT. La decisione terapeutica viene presa in occasione di una visita collegiale e condivisa (GOM) con il paziente non appena disponibile la diagnosi istologica e la radiologia.

Per le lesioni più piccole (T1-T2) sono possibili interventi chirurgici limitati. In tali casi 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. L'alternativa terapeutica che può essere presa in considerazione è rappresentata dalla RT.

Nel caso di neoplasie in stadio avanzato gli interventi possono portare a conseguenze funzionali che dipendono dalla sede del T, per cui generalmente si limitano ad avere ruolo di salvataggio. Nelle lesioni in stadio avanzato a sede laterale (loggia tonsillare, solco amigdaloglosso), le demolizioni prevedono in genere accessi transmandibolari e fasi ricostruttive talvolta complesse, con possibili conseguenze estetiche e funzionali su masticazione e deglutizione. Nella maggior parte dei casi si rende necessario lo svuotamento del collo, monolaterale nelle lesioni laterali e bilaterale nelle lesioni mediane. 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. Per tali motivi, negli stadi più avanzati, la RT, associata o meno alla CT, mantiene un ruolo terapeutico di prima scelta, anche come preservazione d'organo. La RT post-operatoria associata a CT è indicata nei casi ad alto rischio di ricaduta dopo l'intervento.

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

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>DOCUMENTO VARIO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEOPLASIE MALIGNI DELL'OROFARINGE – SPECIFICHE DEL PDTAA E RELATIVI RIFERIMENTI DELLE LINEE GUIDA</b></p>	<p><b>DV07/PDTAA30</b></p> <p>Rev.00 del 21/03/2023</p> <p>Pag. 3 di 4</p>
---	---	--

integrati adiuvanti. Nei T1-T2 può essere presa in considerazione la RT, che è terapia di elezione nei tumori della parete posteriore. Negli stadi più avanzati la RT, associata alla CT, mantiene un ruolo come preservazione d'organo. La RT post-operatoria associata a CT è indicata nei casi ad alto rischio di ricaduta dopo l'intervento.

## **Raccomandazioni e requisiti specifici**

### **Trattamento del tumore primitivo**

La scelta dell'approccio chirurgico dipende principalmente dalla sede ed estensione del tumore primitivo.

La via di approccio transorale deve essere riservata a casi selezionati (T1-T2 e alcuni T3) e preferibilmente eseguita con tecnica robotica, per il maggiore dettaglio anatomico ottenibile con la metodica suddetta; le principali controindicazioni sono la massiva infiltrazione degli spazi parafaringeo e masticatorio, l'estensione al pavimento orale, l'interessamento della mandibola, l'infiltrazione in profondità della base linguale.

La via transmandibolare (con mandibulotomia paramediana se la mandibola non è coinvolta, con mandibulectomia in caso di infiltrazione ossea) consente una migliore esposizione della regione ed è preferibile negli stadi localmente avanzati.

La resezione deve essere condotta ad almeno 1.5-2 cm dal margine macroscopico del tumore.

In caso di approccio "open", la tracheotomia va sempre effettuata. Nelle resezioni transorali, l'indicazione dipende dall'estensione e sede dell'asportazione, ma è comunque consigliata nei casi in cui la resezione transorale non sia associata allo svuotamento del collo, attraverso il quale è possibile eseguire una legatura dei vasi (soprattutto dell'arteria linguale).

La chirurgia transorale robotica è valida sia per lesioni primitive sia per recidive dopo radio(chemio)terapia. In caso di tumori vergini, la TORS è indicata per tumori in stadio precoce (cT1-T2) ed in selezionati tumori avanzati (in questi casi è di fondamentale importanza una discussione nel GOM per una valutazione globale ed una pianificazione congiunta del progetto terapeutico). Per quanto riguarda le recidive, è indicata per tumori inferiori al T3. Ulteriori criteri da tenere in considerazione sono l'assenza di coinvolgimento osseo, l'estensione limitata (<1cm) oltre la V linguale, la possibilità di risparmiare almeno un'arteria linguale. Generalmente è consigliabile legare l'arteria linguale omolaterale alla lesione per facilitare la resezione (minor sanguinamento) e ridurre il rischio di emorragia postoperatoria. Nei casi limite è importante informare il paziente della possibilità di un passaggio intraoperatorio ad un approccio transmandibolare classico.

È di fondamentale importanza la valutazione intraoperatoria in estemporanea dei margini di resezione. Al definitivo, il margine di resezione è considerato negativo se è distante sul pezzo operatorio almeno 5 mm dal tumore.

In caso di coinvolgimento della mandibola, è indicata una mandibulectomia marginale quando è interessata la sola corticale, mentre è necessaria una segmentaria se il coinvolgimento è più profondo (midollare infiltrata).

In caso di accesso transorale, non è necessaria alcuna ricostruzione e il campo di resezione viene fatto guarire di seconda intenzione. È raccomandata un'adeguata terapia antalgica. Generalmente al termine della procedura, viene posizionato un sondino naso-gastrico e il digiuno per *os* è mantenuto per alcuni giorni. La ripresa dell'alimentazione avviene gradualmente; se parte della base linguale è coinvolta nella resezione, è consigliabile l'assistenza di un/a logopedista per impostare la rieducazione deglutitoria.

Nel caso in cui l'asportazione esiti in un'ampia comunicazione faringocervicale, è indispensabile la ricostruzione del difetto tramite lembo pedunculato o fasciocutaneo rivascolarizzato.

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>DOCUMENTO VARIO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>NEOPLASIE MALIGNI DELL'OROFARINGE – SPECIFICHE DEL PDTAA E RELATIVI RIFERIMENTI DELLE LINEE GUIDA</b></p>	<p><b>DV07/PDTAA30</b></p> <p>Rev.00 del 21/03/2023</p> <p>Pag. 4 di 4</p>
---	---	--

Quando il tumore coinvolge la parete posteriore dell'orofaringe, deve essere tenuto in considerazione il rischio di metastatizzazione ai linfonodi retrofaringei.

Il trattamento chirurgico di tumori del palato molle determina esiti funzionali spesso insoddisfacenti (rinolalia aperta posteriore, incompetenza palatale con reflusso oronasale). In caso di resezioni ampie e a tutto spessore, è consigliabile la ricostruzione con lembo.

È obbligatorio definire lo stato di positività/negatività per HPV del tumore. Tuttavia, allo stato attuale non esistono linee guida validate che giustifichino un diverso atteggiamento terapeutico a seconda dello stato di positività/negatività per HPV. Sono in corso trial clinici per indagare una de-intensificazione della terapia nei tumori HPV positivi (che sono associati a maggior chemio-radiosensibilità e prognosi migliore).

### **Trattamento di N**

Dato l'alto rischio di metastasi linfonodali, lo svuotamento elettivo del collo è sempre indicato quando il tumore primitivo è trattato chirurgicamente. La dissezione deve comprendere i livelli II-III-IV omolaterali (in caso di lesione lateralizzata) o bilaterali (in caso il tumore oltrepassa la linea mediana). I linfonodi sottomandibolari sono a rischio quando il tumore si estende alla lingua mobile, pavimento orale o infiltra in profondità la base linguale; in caso di tumori della parete laterale o posteriore dell'orofaringe possono essere risparmiati.

In caso di evidenza clinica di metastasi linfonodali, è indicato uno svuotamento terapeutico (livelli I-V) con eventuale sacrificio di strutture non linfonodali se infiltrate dalla malattia (radicale/radicale modificato). In caso di recidiva linfonodale isolata dopo trattamento (chemio)radioterapico, è indicato lo svuotamento di salvataggio.

### **4. FOLLOW UP**

È indispensabile pianificare un programma di controlli regolari a intervalli progressivamente crescenti a cura degli specialisti coinvolti nel trattamento (chirurgo, radioterapista, oncologo). La visita di controllo dovrebbe comprendere sempre l'esame ORL con fibroscopia, e, a 2-3 mesi dalla fine del trattamento chirurgico e/o radioterapico, la RM. La PET può fornire elementi utili nei casi di dubbia interpretazione, mentre la TC appare un esame di seconda scelta. L'effettuazione degli esami di imaging di ristadiazione deve essere a cadenza annuale nei primi 3 anni. Lo studio TC torace deve essere effettuato 1 volta all'anno, mentre altre indagini radiologiche possono essere richieste sulla base di esigenze individuali, in base al sospetto clinico di persistenza/recidiva. Va sottolineato come recenti evidenze dimostrino che nei pazienti con Tumori HPV-correlati le metastasi a distanza si possano presentare anche a distanza di anni dalla diagnosi. In questi casi la ricerca di HPV nelle metastasi è utile per discriminare tra recidiva e secondo tumore. Non va dimenticato il controllo annuale della funzionalità tiroidea nei pazienti sottoposti a trattamento radioterapico.