1. SINTOMI E DIAGNOSI CLINICA

Il tumore del rinofaringe si manifesta solitamente con ostruzione nasale, epistassi, otite media effusiva persistente e non responsiva alle terapie, dolore (otalgia). Nelle forme più avanzate possono associarsi diplopia e oftalmoplegia (per deficit dei nervi oculomotori), chemosi, parestesia-anestesia nei territori del trigemino.

La valutazione tramite esame endoscopico con fibre ottiche rigide o flessibili è imprescindibile. La sede di insorgenza più frequente è la fossetta di Rosenmuller.

Il prelievo bioptico può essere eseguito sotto guida endoscopica in anestesia locale; nel caso il paziente sia compliante e senza morbilità rilevanti e l'anatomia delle fosse nasali sia favorevole la procedura può essere eseguita anche all'interno di un *setting* ambulatoriale.

In caso sia diagnosticato un carcinoma rinofaringeo è opportuno richiedere la ricerca di EBV sul tessuto esaminato. Nelle neoplasie EBV+ è infatti necessario determinare il tasso sierico dell'EBV-DNA in modo da avere un parametro di riferimento prima dell'inizio del trattamento. Difatti un suo rialzo nel post-trattamento può sottintendere la presenza di una persistenza e/o recidiva.

2. VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare che possono avere un ruolo nella diagnosi delle neoplasie del rinofaringe sono:

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

Nel caso di neoplasia del rinofaringe clinicamente accertata le indagini di *imaging* devono definire l'estensione profonda della lesione. Il rinofaringe è localizzato pressoché al centro della testa, conseguentemente le neoplasie che originano da questa sede anatomica hanno possibilità di accrescersi lungo numerose differenti direttrici. Inoltre, le neoplasie rinofaringee hanno elevata propensità ad invadere la base cranica e ad invadere il neurocranio nella fossa cranica media e posteriore.

Generalmente la RM è considerata tecnica di elezione, superiore alla TC soprattutto nell'identificazione dell'invasione della base cranica, della fossa cranica media e del seno cavernoso.

È opinione condivisa che la RM fornisca informazioni più accurate sulla diffusione perineurale (principalmente lungo il nervo mascellare, mandibolare o lungo i nervi misti). L'impiego della TC dovrebbe essere limitato ai casi in cui sussistano controindicazioni assolute all'esecuzione della RM.

La stadiazione della neoplasia deve includere la valutazione di tutte le stazioni linfonodali del collo, pertanto l'area di studio RM (o TC) deve estendersi dal tetto dello sfenoide (eventualmente ampliando il limite craniale nei casi di invasione intracranica massiva) sino alla base del collo. Le due metodiche sono equivalenti nella valutazione della presenza di malattia linfonodale.

L'ecografia (eventualmente associata a prelievo FNA) può fornire informazioni integrative dimostrando anomalie strutturali in linfonodi che hanno normali dimensioni, tuttavia ha un ruolo nettamente inferiore alla RM o alla TC nella delineazione dei limiti anatomici del piano di cura.

Non esiste evidenza scientifica di un ruolo diagnostico aggiuntivo della 18F FDG PET/TC rispetto a TC o RM nella valutazione del tumore primitivo e nella ricerca di metastasi linfonodali in presenza di collo clinicamente N0 ma, nei pazienti con malattia in stadio clinico localmente avanzato, la stadiazione deve includere la ricerca di metastasi a distanza. In questo ambito, la PET/TC è la metodica più indicata; se non disponibile, può essere sostituita da una combinazione di TC del torace e dell'addome ed eventuale scintigrafia ossea.

Stadiazione locoregionale (tutti gli stadi)

- RM esame di I scelta, TC se RM non disponibile o controindicata
- US±FNA (valutazione di N), se è elevata la probabilità che l'informazione ottenuta modifichi la scelta terapeutica

Stadiazione a distanza

- Neoplasie in stadio localmente avanzato -III e IV-:18F-FDG PET/TC; se non disponibile, TC torace e addome + scintigrafia ossea

3. TRATTAMENTO

La radioterapia (IMRT) è il trattamento di scelta con potenzialità curative per tutti gli stadi di malattia. La chirurgia è limitata al ruolo di salvataggio in caso di residui linfonodali, o in caso di recidive locali. Negli stadi I è indicato il solo trattamento radiante.
Negli stadi II studi recenti hanno dimostrato un beneficio a favore del trattamento CT RT rispetto alla sola RT.
Negli stadi III e IV il trattamento è CT+RT. In caso di risposta parziale su N è indicato lo svuotamento del collo di salvataggio.

Raccomandazioni e requisiti specifici

La chirurgia riveste un ruolo del tutto marginale nel trattamento dei tumori rinofaringei. Nel carcinoma rinofaringeo è relegata al salvataggio di neoplasie persistenti/recidivanti; il trattamento primario è esclusivo di adenocarcinomi/tumori di tipo salivare resecabili (T1-T3) in ragione della minore chemioradiosensibilità di queste istologie. Tuttavia, è importante porre l'indicazione chirurgica solo nei casi in cui vi sia una ragionevole certezza di ottenere margini chirurgici liberi da malattia.
La chirurgia di salvataggio per recidive locali di carcinoma rinofaringeo è indicata in quanto può assicurare ai pazienti un significativo incremento della sopravvivenza (sopravvivenza globale a cinque anni attorno al 50%). L'opzione chirurgica è se possibile da preferire ad una re-irradiazione esclusiva in quanto associata ad una minor morbilità e minor rischio di morte correlata al trattamento.
È presente in letteratura evidenza scientifica sempre più consistente (livello II) a favore degli approcci endoscopici transnasali (rinofaringectomia endoscopica transnasale, NER) rispetto a quelli transorali-transpalatali ed esterni (*maxillary swing*). La standardizzazione di approcci endoscopici transnasali ha permesso infatti di ridurre notevolmente la morbilità associata agli approcci esterni, senza andare a discapito della validità oncologica della procedura.
La resezione è solitamente eseguita in modo da scomporre il tumore (*tumor disassembling*) o "*en bloc*" (per le recidive/persitenze di dimensioni più contenute) e graduata in base all'estensione della recidiva. Sono stati descritti tre tipi di NER:
NER tipo I: asportazione della parete posteriore del rinofaringe
NER tipo II: asportazione della parete posteriore del rinofaringe e della volta rinofaringea (con abbattimento del pavimento dei seni sfenoidali)
NER tipo III: tipo II allargata alla parete laterale (abbattimento della pterigoide e resezione della tuba cartilaginea; eventuale ampliamento laterale alla fossa infratemporale e/o spazio masticatorio).
Prima di porre indicazione a rinofaringectomia i parametri principali da valutare sono due: l'estensione della recidiva e l'estensione della malattia primaria. Per quanto riguarda la recidiva, le controindicazioni principali sono l'infiltrazione massiva del basicranio e dell'apice orbitario, l'estensione intracranica, l'infiltrazione massiva della fossa infratemporale. Il coinvolgimento dell'arteria carotide interna non è una controindicazione assoluta. Per quanto riguarda invece il tumore primario, è consigliabile cautela nel porre l'indicazione chirurgica nei casi in cui era presente massiva infiltrazione della fossa

infratemporale o importante estensione intracranica. In tali casi, infatti, anche se la recidiva è tecnicamente resecabile, sussiste un rischio non trascurabile di ulteriore ricaduta in regioni non incluse nella resezione (il compartimento intradurale e le regioni più laterali della fossa infratemporale). È dunque indispensabile discutere questi casi estremi in sede di GOM per valutare globalmente il margine terapeutico (ad esempio, la possibilità di una reirradiazione adiuvante e/o una chemioterapia citoriduttiva) al fine di proporre al paziente un piano di trattamento oncologicamente adeguato.
Sebbene l'entità della resezione sia pianificata sulle immagini radiologiche preoperatorie, è fondamentale verificare i margini chirurgici tramite esame estemporaneo.
I principali fattori prognostici associati al successo di una chirurgia di salvataggio sono l'approccio endoscopico, lo stato dei margini e la re-irradiazione adiuvante.
Lo svuotamento linfonodale deve essere eseguito solo in caso di recidiva linfonodale accertata. La sua estensione dipende dai livelli e dalle strutture interessate.
Le principali complicanze sono la rottura della carotide, l'osteite del basicranio, l'infezione / ascesso del campo chirurgico. Le eventuali sequele fibrotico-aderenziali del trattamento (chemio)radioterapico precedente possono incrementare il rischio di complicanze. Tra le sequele vanno annoverate anche l'otite media effusiva con ipoacusia trasmissiva (in casi di resezione della tuba cartilaginea), l'incompetenza del velo palatale (con possibilità di rinolalia aperta posteriore e reflusso oronasale) in caso di sezione della muscolatura peritubarica (tensore ed elevatore del velo palatino), trisma (per sezione delle inserzioni dei muscoli pterigoidei), "*dry-eye syndrome*" (per sezione del nervo vidiano). In caso di procedure associate ad un rischio particolarmente elevato di rottura di carotide, è consigliabile eseguire il test di occlusione carotidea prima dell'intervento per valutare il compenso del sistema arterioso controlaterale. È fondamentale informare adeguatamente il paziente dei rischi a breve e lungo termine di questa complicanza.
Nei casi di precedente trattamento radioterapico, ampia esposizione dell'osso del basicranio e/o della dura e/o di esposizione dell'arteria carotide, è indispensabile proteggere il campo chirurgico con tessuto vascolarizzato per velocizzare la guarigione ed evitare complicanze drammatiche quali osteiti e rotture di carotide. Le opzioni principali sono lembi peduncolati delle fosse nasali (principalmente il lembo nasosettale) e il lembo fasciale temporoparietale (TPFF).
È indispensabile poter usufruire di strumentazione adeguata (videoendoscopia ad alta definizione, strumenti per chirurgia endoscopica, sonda Doppler, neuronavigatore, emostatici). È inoltre irrinunciabile potersi avvalere della collaborazione di un Radiologo Interventista in grado di eseguire test di occlusione nel preoperatorio e di gestire eventuali rotture di carotide intraoperatorie. Da un punto di vista gestionale, è importante che il radiologo sia preallertato e rapidamente attivabile durante tutta la durata dell'intervento.

Teoricamente l'asportazione della carotide è tecnicamente fattibile, previa occlusione del vaso mediante *coiling* a valle (a livello intracranico) e a monte del tratto interessato (o legatura a livello cervicale). Dunque, in casi altamente selezionati (paziente giovane, in buone condizioni generali, con buon compenso del circolo di Willis) questa procedura è giustificata nel caso sia indispensabile per assicurare una radicalità soddisfacente. Per quanto riguarda invece il tumore primario, è consigliabile cautela nel porre l'indicazione chirurgica nei casi in cui era presente massiva infiltrazione della fossa infratemporale o importante estensione intracranica. In tali casi, infatti, anche se la recidiva è tecnicamente resecabile, sussiste un rischio non trascurabile di ulteriore ricaduta in regioni non incluse nella resezione (il compartimento intradurale e le regioni più laterali della fossa infratemporale). È dunque indispensabile discutere questi casi estremi nel GOM per valutare globalmente il margine terapeutico (ad esempio, la possibilità di una reirradiazione adiuvante e/o una chemioterapia citoriduttiva) al fine di proporre al paziente un piano di trattamento oncologicamente adeguato.

- Sebbene l'entità della resezione sia pianificata sulle immagini radiologiche preoperatorie, è fondamentale verificare i margini chirurgici tramite *frozen sections*.
- I principali fattori prognostici associati al successo di una chirurgia di salvataggio sono l'approccio endoscopico, lo stato dei margini e la re-irradiazione adiuvante.
- Lo svuotamento linfonodale deve essere eseguito solo in caso di recidiva linfonodale accertata. La sua estensione dipende dai livelli e dalle strutture interessate; in caso di recidive localizzate, è indicata l'asportazione solamente dei livelli interessati (svuotamento superselettivo).
- Le principali complicanze sono la rottura della carotide, l'osteite del basicranio, l'infezione/ascesso del campo chirurgico. Le eventuali sequele fibrotico-aderenziali del trattamento (chemio)radioterapico precedente possono incrementare il rischio di complicanze.
- Tra le sequele vanno annoverate l'otite media effusiva con ipoacusia trasmissiva (in casi di resezione della tuba cartilaginea), l'incompetenza del velo palatale (con possibilità di rinolalia aperta posteriore e reflusso oronasale) in caso di sezione della muscolatura peritubarica (tensore ed elevatore del velo palatino), trisma (per sezione delle inserzioni dei muscoli pterigoidei), *dry-eye syndrome* (per sezione del nervo vidiano).
- In caso di procedure associate ad un rischio particolarmente elevato di rottura di carotide, è consigliabile eseguire il test di occlusione carotidea tramite *balooning* prima dell'intervento per valutare il compenso del sistema arterioso controlaterale. È fondamentale informare adeguatamente il paziente dei rischi a breve e lungo termine di questa complicanza.
- Nei casi di precedente trattamento radioterapico, ampia esposizione dell'osso del basicranio e/o della dura e/o di esposizione dell'arteria carotide, è indispensabile proteggere il campo chirurgico con tessuto vascolarizzato per velocizzare la guarigione ed evitare complicanze drammatiche quali osteiti e rotture di carotide. Le opzioni principali sono lembi mucopericondrali delle fosse nasali (principalmente il lembo nasosettale) e il lembo fasciale temporoparietale (TPFF).
- E' indispensabile poter usufruire di strumentazione adeguata (videoendoscopia ad alta definizione, strumenti per chirurgia endoscopica, sonda Doppler, neuronavigatore, emostatici). E' inoltre irrinunciabile potersi avvalere della collaborazione di un Radiologo Interventista in grado di eseguire test di occlusione nel preoperatorio e di gestire eventuali rotture di carotide intraoperatorie. Da un punto di vista gestionale, è importante che il radiologo sia preallertato e rapidamente attivabile durante tutta la durata dell'intervento.

4. FOLLOW UP

È necessario pianificare un programma di follow up da effettuarsi a cura degli specialisti coinvolti nel trattamento (chirurgo, radioterapista, oncologo). Possono essere utili controlli settimanali al termine del trattamento RT per la possibile accentuazione della tossicità acuta. La prima valutazione della risposta al trattamento va effettuata a 2-3 mesi (anticipabile in caso di grosse adenopatie in scarsa regressione clinica). È necessario effettuare una visita ORL, fibroscopia e imaging (RM o TC). Nei casi dubbi ci si può avvalere della PET/TC. In caso di assenza di segni di persistenza/recidiva il follow-up prosegue con controlli semestrali per 5 anni. Ulteriori indagini radiologiche trovano indicazione in caso di sospetti di recidiva. Nelle neoplasie EBV+ può essere utile continuare a monitorare il tasso sierico dell'EBV-DNA a 1 settimana e poi ogni 6 mesi per 2 anni, perché un suo rialzo potrebbe sottintendere la presenza di una persistenza e/o recidiva su T e/o N. È sempre necessario il controllo della funzionalità tiroidea visto il trattamento RT eseguito.