

GioFil Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

AOOI

Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani
Conservazione d'Organo nei Tumori
della Testa Collo



Documento



Tutti i Diritti Riservati



ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI
Presidente: DELFO CASOLINO

CONSERVAZIONE D'ORGANO NEI TUMORI DELLA TESTA COLLO

a cura di **FRANCESCO LUNGH**

XXVI Convegno Nazionale di Aggiornamento

UDINE 20-21 settembre 2002



RELAZIONE UFFICIALE

CONSERVAZIONE D'ORGANO NEI TUMORI DELLA TESTA COLLO

A cura di Francesco Lunghi

I^a Sessione: Tumori della laringe e dell'ipofaringe

Moderatori: F.Lunghi - G. Spriano

Introduzione (F.Lunghi - Monselice)

Storia trattamento dei Tumori Testa-collo (R. Spinato - Mirano)

Ch-RT nei tumori laringei ed ipofaringei: revisione della letteratura (L. Licitra - ITM Milano)

Ch-RT nei tumori laringei ed ipofaringei: indicazioni cliniche e punti critici (C.Grandi -Trento)

Complicanze e sequele (G.Menaldo - Bassano)

Ruolo dell'imaging nello staging e nel follow-up (Maroldi - Brescia)

Recupero chirurgico dopo CT -RT (Barzan - Pordenone)

II^a Sessione: Tumori della laringe ed ipofaringe - tecniche a confronto

Moderatore: De Campora

CHEP-CHP (De Campora - Roma)

Laser-terapia (Peretti - Brescia)

Radioterapia (Gabriele - Candiolo)

Chemioterapia (Cognetti - Roma)

III^a Sessione: Tumori del cavo orale

Moderatore: C. Grandi

Chirurgia "compartimentale" transmandibolare (F. Chiesa - IEO Milano)

Approcci combinati transorali-sottomandibolari e resezioni marginali della mandibola
(G. Spriano - Varese)

Ricostruzione della mandibola (S. Podrecca - ITM Milano)



CONSERVAZIONE D'ORGANO NEI TUMORI DELLA TESTA E COLLO

DR. F. LUNGHİ

Direttore Dipartimento Chirurgico

Direttore Divisione ORL

Ospedale Civile Monselice (PD)

Introduzione

Negli ultimi 20 anni il problema della conservazione d'organo nei tumori della testa e collo è stato ampiamente dibattuto, in particolare per la conservazione della laringe.

Obiettivo di ogni protocollo terapeutico è il controllo della malattia correlato alla qualità di vita del Paziente successiva al trattamento stesso.

Il trattamento ideale per ogni tumore sarebbe pertanto la guarigione del Paziente con la conservazione dell'organo interessato dalla malattia con tutte le sue funzioni integre.

Purtroppo non sempre è possibile raggiungere tale obiettivo e vi è in letteratura una certa confusione semantica nell'utilizzo dei termini di: "conservazione d'organo" - versus - "conservazione di funzioni".

Uno degli obiettivi della riunione di oggi è di mettere a fuoco lo stato dell'arte sulla conservazione d'organo e delle funzioni nei tumori della laringe, ipofaringe e nei tumori del cavo orale, cercando di dare anche una chiarezza semantica nell'utilizzo della terminologia.

Nei tumori della laringe ed ipofaringe, parlare di "**conservazione di funzioni**" significa preservare la fonazione, la deglutizione e la respirazione senza tracheostoma permanente.

Per raggiungere tale obiettivo si possono utilizzare approcci endoscopici con tecniche laser e non laser, tecniche chirurgiche aperte, radioterapia e chemio-radioterapia.

Il gruppo delle tecniche chirurgiche aperte include tutta una serie di tecniche, con particolare riferimento alla Epiglottido-ioido-cricoido-pessia (CHEP) e alla ioido-cricoido-pessia (CHP), con demolizione sub-totale della laringe (termine utilizzato spesso per tali metodiche: laringectomia sub-tota-

le ricostruttiva) con preservazione della cricoide, osso ioide e di almeno una unità crico-aritenoidea (nervo laringeo superiore e ricorrente, cartilagine aritenoidea, muscolo crico-aritenoideo).

Pertanto la conservazione delle funzioni non comporta in tali casi la conservazione dell'organo, ma la conservazione più possibile di tessuto non coinvolto dalla neoplasia con resezione solo della parte di laringe coinvolta dalla lesione e successiva ricostruzione.

In tale ottica spesso è necessario sacrificare anche aree di tessuto non coinvolto dalla neoplasia per poter effettuare la ricostruzione.

Il termine di “**conservazione d'organo**” andrebbe lasciato pertanto solo alle tecniche che vengono utilizzate nel trattamento dei tumori laringei e ipofaringei alternative alla laringectomia totale.

Un problema diverso è quello del cavo orale.

La lingua, il pavimento orale, la mandibola rivestono un ruolo fondamentale nelle funzioni di deglutizione (lingua, unità funzionale mandibola-osso ioide con sospensione della laringe), masticazione (possibilità di alimentazione normale e non solo semiliquida) e pulizia del cavo orale (lingua), respirazione per vie naturali (sospensione base lingua), articolazione della parola (lingua).

Quando trattiamo tumori che interessano tali organi è fondamentale la conservazione delle funzioni, avendo come obiettivo fondamentale anche la cosmesi, cosa che può determinare un impatto imprtante sulla qualità di vita del paziente.

Pertanto nei tumori del cavo orale consiglieri di parlare solo di “**conservazione di funzioni**”, indipendentemente dalle metodiche utilizzate.

Un ruolo fondamentale in tale campo rivestono le tecniche di ricostruzione utilizzate dopo demolizione e in particolare mi riferisco all'utilizzo di lembi peduncolati, lembi rivascularizzati fascio-cutanei e osteo-cutanei, mio-cutanei e osteo-mio-cutanei.

La relazione di oggi dovrebbe dare una risposta a questi punti:

- 1) Conservazione d'organo nei tumori della laringe ipofaringe in pazienti candidati a laringectomia totale (I° sessione)**
- 2) Conservazione di funzioni nei tumori della laringe, con confronto di tecniche chirurgiche, radioterapiche, laser e chemioterapia in pazienti non candidati a laringectomia totale (II° sessione)**
- 3) Conservazione di funzioni nei tumori del cavo orale: cosa è possibile demolire, qual'è il migliore sistema di ricostruzione. (III° sessione).**

STORIA DELLA DIAGNOSI E DEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

R. SPINATO, G. PETROLITO, A. ABRAMO

Premessa

Descrivere la storia del trattamento dei tumori della testa e del collo dalle sue origini sino ad oggi in poche pagine è sicuramente difficile ed impone una riflessione di carattere generale. Le idee medico-filosofiche di Ippocrate, poi di Galeno, l'evoluzione del processo scientifico di individuazione di tessuti e cellule con la scoperta del microscopio, creano una sorta di mistero nella storia e nella cura del cancro in generale. Sembra quasi che quanto più ci si avvicini tanto più si evidenzino interrogativi irrisolvibili. Sino al '700 si parla di organi, nell'800 di cellule, nel '900 di alterazioni cromosomiche per poi tornare fuori dal nucleo e studiare nel citoplasma come gli eventi di membrana, a specifiche alterazioni di alcuni geni, determinino la maturazione, la morte cellulare o la replicazione all'infinito che è all'origine della neoplasia.

Introduzione

La storia della medicina affonda le sue radici nel mito e nelle tradizioni magico-religiose che hanno costituito, per millenni, le conoscenze di medici-sacerdoti-stregoni. Ackerknecht (1967) definì i Masai dell'Africa Orientale "i grandi chirurghi primitivi" capaci, con coltelli di gesso, di legno, spine, tendini ed unghie di operare sia sugli uomini sia sugli animali per ferite, emorragie, cauterizzazioni sui tessuti del collo senza vere e proprie tecniche chirurgiche standardizzate. Queste popolazioni primitive utilizzavano sofisticate tecniche di mutilazione deliberatamente inflitte per motivi punitivi o rituali e quasi mai per ragioni mediche o curative. La "mandibola di Kanan", un frammento di mandibola fossilizzato ritrovato da Leakey in Africa Orientale e databile al Pleistocene medio (500.000 anni fa) è considerata la più antica evidenza di tumore nella specie umana, secondo Lawrence probabilmente un sarcoma osteogenico, mentre altri autori la interpretano come una semplice reazione da trauma (Brothwell D., 1967).



Fig. 1: crani preistorici (Musée dell'Homme, Paris).

In alcuni crani antichi (fig. 1) sono state rinvenute tracce di carcinomi primari della testa e del collo. Si discute molto sull'effettiva presenza di tumori in crani antichi, considerando che simili mutazioni ossee possono essere mimate da infezioni, traumi ed alterazioni post-mortem.

Nella tabella seguente sono riportati nove casi di evidenze paleo-patologiche di carcinoma primario e ameloblastoma della testa e del collo in popolazioni antiche e medievali.

Ubicazione Geografica	Era	Età e Sesso	Probabile Sito Primario	Descrizione della Distruzione Ossea
1. Tepe Hissar	3500-3000 a.C.	Uomo adulto	?	Distruzione estensiva di tutte le ossa facciali di sinistra (mascellare, palato, zigomo e pavimento della cavità nasale) oltre la linea mediana.
2. Egitto	Vecchio Regno III-IV Dinastia, 2686-2345 a.C.	Uomo di 30-35 anni	Seno mascellare e palato	Distruzione delle regioni maxilloalveolari sinistre, parte del palato, lamine pterigoidee e parte della conca inferiore; 26 lesioni secondarie sparse sul cranio.
3. Nord-Ovest di Naga-ed-Dèr, Egitto superiore.	VI-XII Dinastia, 2345-1786 a.C.	Donna di 35-45 anni	Naso-faringe.	Distruzione di gran parte dello scheletro facciale, della regione sfenoidale e della base del cranio; centro del tumore nell'epifaringe.
4. Parte meridionale dell' Egitto. Nubia.	Nuovo Regno, 1567-1085 a.C.	Donna anziana	?	Erosione alla base del cranio che coinvolge la metà sinistra dell'osso sfenoidale; inoltre altre lesioni sopra alla volta, inclusa una perforazione frontale.
5. Nubia	300-600 d.C.	Uomo	Naso-faringe o seno sfenoidale	Distruzione massiccia dalla lamina cribrosa dell'osso etmoidale, al grande foro occipitale, allo sfenoide, alla conca e vomere nasale e alla parte posteriore del palato.
6. El-Barsha, provincia di Menya, Egitto superiore.	500 ca. d.C.	Uomo di 30-35 anni	Naso-faringe o seno mascellare	Erosione dalla fossa pterigoidea fino al seno mascellare (frammento di stoffa di lino nell'orecchio).
7. Baselland, Svizzera	Periodo "Frühmittelalter" (basso medioevo)		Seno etmoidale o pelle.	Distruzione della regione frontale di destra e delle ossa nasali al margine orbitale superiore di sinistra.
8. Caen, Francia.	1100-1200 d.C.	Uomo < di 40 anni	Seno mascellare	Tumore di 60x20mm del mascellare destro, esteso all'orbita, alle ossa nasali e all'osso zigomatico; tutti i denti sup. mancanti.
9. Czersk, Polonia.	1000-1300 d.C.	Uomo di 40-50 anni	Mandibola	Erosione branca orizzontale dell'emi-mandibola destra; ameloblastoma attraverso esame macroscopico e raggi X.

Intorno al 2800 a.C. in Cina erano formulate le prime semplici nozioni di anatomia e fisiologia umana nel Nei Ching, una sorta di Canone di medicina interna (fig. 2) e, dopo quasi mille anni, in India, intorno al 2000 a.C. erano diffuse alcune semplici norme d'igiene, riunite nelle "leggi di Manu".

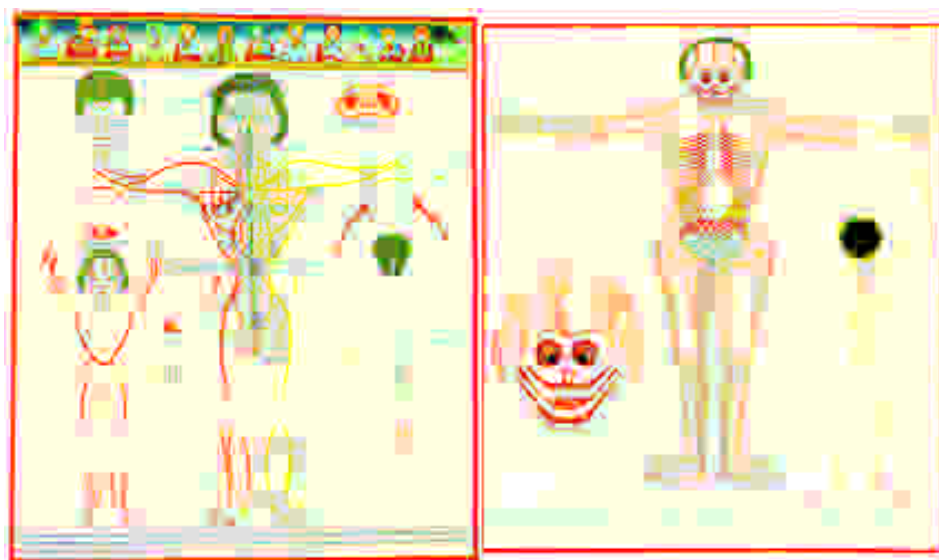


Fig. 2: anatomia bucco-facciale (Biblioteca dell'Asia Orientale, Università della California, Los Angeles).

La medicina diventa una vera Arte medica nell'antico Egitto ad opera delle caste sacerdotali che si tramandavano, arricchendole progressivamente, conoscenze antichissime di una forma di medicina pratica, basata su semplici nozioni di anatomia e di semeiotica (fig. 3). La storia dei tumori del capo-collo potrebbe iniziare, metaforicamente, proprio in questa regione, all'inizio del Nuovo Regno intorno al 1550 a.C. con le prescrizioni terapeutiche, di tipo medico e non chirurgico, dei sacerdoti di Amon, rinvenute nel papiro di Ebers (fig. 4) e che, in due casi, forse si riferivano a lesioni neoplastiche delle gengive e della lingua (Christ. J.E., 1979). Nel papiro di Edwin (1600 aC), invece, si faceva menzione di una malattia che probabilmente era il tumore della mammella (Butterfield W.C., 1966).



Fig 3: bassorilievo (la Medicine Egyptienne, R. Da costa; Paris).

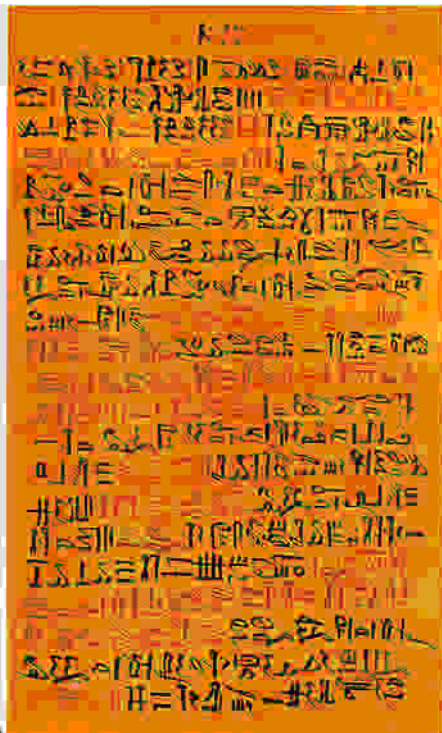


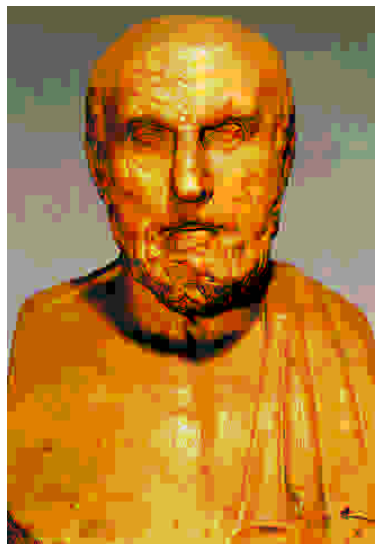
Fig 4: particolare del papiro di Ebers.

La rivoluzione “copernicana”, che porta all’avvento della medicina moderna, viene realizzata nella Grecia antica tra il V e IV secolo a.C. da Ippocrate (fig. 5). Egli appartiene ad una famiglia di medici; la leggenda fa però risalire le sue origini direttamente al dio Esculapio nell’isola di Kos verso il 460 a.C. Emancipò la medicina dalla tradizione magica e religiosa che attribuiva i fenomeni patologici a cause soprannaturali, creando i presupposti della medicina scientifica. Da un punto di vista della metodologia diagnostico-terapeutica, indicò, per primo, il ruolo fondamentale dell’osservazione e del ragionamento e la necessità di una mediazione tra ragione ed esperienza; propose l’*ipotesi encefalocentrica*, secondo cui la vita ed il pensiero dipendono dal cervello e non dal sangue, e la *teoria dei quattro umori* (il sangue proveniente dal cuore, il flegma dal cervello, la bile gialla dal fegato e la bile nera, o antrabile, dalla milza) dalla cui combinazione in stato di equilibrio

o disequilibrio dipenderebbe lo stato di salute o di malattia, teoria questa probabilmente derivante dal concetto di armonia ed equilibrio delle parti espressa da Empedocle di Agrigento (490-430aC).



Fig. 5



▲ Ippocrate, Roma
Musei Capitolini.

◀ Gli Aforismi.

I suoi precetti, raccolti nel libro degli *Aforismi*, contengono insegnamenti il cui valore scientifico ed etico sono validi anche ai nostri giorni, si pensi solo ai più famosi: *-primum non nocere* –*materia peccans purgare* –*vis medicatrix naturae*. Con le sue opere, riunite in settantadue libri raccolti presso la biblioteca di Alessandria, il *Corpus hippocraticum*, valorizzò il ruolo dell'anamnesi e del colloquio con l'ammalato e i suoi familiari, pose il principio dell'unità biologica dell'organismo umano da non ritenere più una semplice somma di organi e propose una nuova concezione etica della professione del medico, con norme che hanno acquistato un valore universale, come quelle sul segreto professionale, sulla nobiltà dell'atto medico che deve tendere solo al bene dell'ammalato, sull'illiceità dell'aborto, sul divieto di fare uso di veleni. Inoltre raccomandava persino di evitare l'accanimento terapeutico: “..è meglio non curare i portatori di cancro occulti. I malati muoiono presto se son curati, vivono più a lungo se abbandonati a sé”.

Sulla base dei principi della *teoria umorale*, Ippocrate riconobbe l'incurabilità dei tumori: "...ogni affezione che non è suscettibile di essere trattata con una cozione ("cottura" dell'elemento patologico in eccesso) è reputata incurabile, ad esempio il cancro". A lui si deve anche l'affermazione del ruolo dell'ambiente sull'origine delle malattie e dell'importanza dell'ereditarietà. Nel suo *Proheticon* descriveva inoltre un'ulcera cronica del bordo della lingua, correlandola all'azione traumatizzante di denti irregolarmente taglienti e riportava un caso di tumore della faringe causticato con successo (Lund F.B., 1935; Martin H.E., 1943).



Stampa tratta dalle opere di Ippocrate, Venezia 1588.

Tra la fine del IV e l'inizio del III secolo a.C. si sviluppò, in ambito ellenistico, la scuola di Alessandria che valorizzò le conquiste della medicina greca e sviluppò il metodo sperimentale, privilegiando l'osservazione della realtà fenomenica. A questa scuola dobbiamo le prime importanti scoperte nel campo dell'anatomia e della fisiologia, rese possibili dalle prime dissezioni eseguite su cadavere.

Asclepiade (fig. 6), medico Greco-romano, avrebbe eseguito intorno al 50 aC la prima tracheotomia in un caso di difterite (Major H.E., 1940) e fu il fondatore della scuola metodica di medicina romana a cui faceva riferimento anche Celso quando, approssimativamente nel 30 dC, esponeva nel suo trattato le varie metodiche in uso ai suoi tempi per il trattamento delle affezioni tumorali.



Fig. 6: Moneta raffigurante Asclepio, Monaco.

Nel suo “De medicina” afferma l’esistenza di cancri non dolenti soprattutto delle mammelle delle donne. Descrive il trattamento del cancro in questo modo: “alcuni medici usavano sostanze caustiche, altri cauterizzano, altri ancora usano il coltello. Queste cure, tuttavia, non fanno bene a nessuno”. Illustra inoltre un intervento per un tumore del labbro (con relativa ricostruzione), la polipectomia nasale, la stafilectomia, la scarificazione con le unghie delle tonsille indurite. Riporta note relative ad ulcerazioni necrotiche delle vie aeree superiori in grado di causare dispnea e da trattare mediante causticazione (Hagensen C.D., 1933). Fu il primo a ravvisare la necessità del tamponamento nasale o, addirittura, della sutura delle nari per il corretto trattamento delle ulcere “a lenta guarigione”. Era inoltre citata la possibilità

di un trattamento medico locale che prevedeva l'uso di sali di rame e piombo, zolfo e paste arsenicali, le quali ultime potevano effettivamente avere un qualche effetto antineoplastico (Sigerist H.E., 1932).

Sempre nell'alveo della cultura greca, nel II secolo d.C. si aprì un nuovo capitolo della storia della medicina con Claudio Galeno, ritenuto il più grande medico dell'antichità, dopo Ippocrate. Era nato a Pergamo, in Asia minore, nel 130 d.C. e, a soli diciassette anni, era stato avviato agli studi di medicina dal padre architetto, formandosi nelle scuole di Corinto e Alessandria. Trasferitosi a Roma, divenne celebre grazie alla sua ingente produzione scientifica; avrebbe, infatti, scritto più di 400 opere, di cui ne restano oggi 83 (Martin H.E., 1940).

Galeno ipotizzò, per primo, la fisiologia della circolazione sanguigna e l'esistenza del circolo arterioso e venoso, il ruolo del fegato e formulò la teoria del "pneuma". Nell'opera *De tumoribus praeter naturam* (fig. 7) propose una prima classificazione dei tumori, indicandone la probabile origine: "... essi provengono dalla bile nera, che non bolle; se questo umore presenta un eccesso di acidità, si formano dei carcinomi ulcerati.



Fig. 7: Galeno: *De tumoribus praeter naturam*.

Per questa ragione i carcinomi sono di colorito più nero che i prodotti flogistici e non sono caldi. Su questi tumori le vene sono anche più piene e più tese che sui tumori infiammatori: questi vasi non sono già più rossi, come nell'infiammazione, ma il loro colore corrisponde a quello dell'umore donde i carcinomi hanno origine..". Per quanto riguarda le scarse possibilità di curare i tumori, Galeno scriveva: "Per la densità di questo umore il cancro è incurabile, perocchè tale umore non può essere né deviato, né tolto via, non cede ai purganti generali, si ride dei medicamenti più o meno dolci che si possono applicare, mentre sotto l'influenza dei rimedi più attivi subisce delle esacerbazioni. Tuttavia è possibile arrestare i carcinomi che cominciano a progredire purgando la bile nera prima che essa si fissi nelle parti infette, e noi svuotiamo questo umore sia mediante qualche medicamento semplice, come plumeria (pianta purgativa), sia mediante la tintura sacra, che in questi casi deve contenere dell'elleboro nero; localmente succo di more sui carcinomi ulcerati e medicazioni con fiori di zinco.."; ancora "...se tendete di trattare un tumore chirurgicamente dovrete innanzi tutto eliminare il tumore malinconico attraverso un trattamento catartico" (ndr: trattando cioè la malattia sistemica); "eseguite delle incisioni nette intorno alla parte malata senza tralasciare neanche una radice, lasciate scorrere il sangue senza controllarlo subito e fate pressione sulle vene circostanti in modo da far fuoriuscire il sangue più denso, poi trattate la parte come qualunque ferita" (Lund F.B., 1935).

Galeno descrisse anche l'asportazione di un gozzo, dei polipi nasali, di un tumore primitivo della lingua; dimostrò la funzione del nervo laringeo, descrisse l'anatomia della laringe, della tiroide (Walsh J., 1937).

Gli unici altri testi a noi giunti che dimostrino con una certa qual affinità con il moderno trattamento dei tumori della testa e del collo sono taluni scritti Indiani e, segnatamente, quelli del leggendario Sushruta (fig. 8).

Questi conciliò mirabilmente nella sua opera le norme igienico-preventive salutiste di provenienza bramiana con le tecniche chirurgiche pratiche prima di lui patrimonio esclusivo delle classi inferiori illetterate. Egli descrisse la rimozione di vari tipi di tumore, numerose tecniche di sutura che prevedevano l'uso di nervi, tendini o capelli, nonché un'infinità di strumenti chirurgici. La cauterizzazione era il metodo emostatico preferito e l'anestesia era ottenuta con la somministrazione di bevande alcoliche. I chirurghi indiani erano già all'epoca ferratissimi nelle tecniche di ricostruzione dell'orecchio e del naso a causa del frequente ricorso alle amputazioni punitive di tali parti: Sushruta descrive difatti un'attualissima tecnica di ricostruzione del naso con un lembo della guancia. Altrettanto interessanti erano le norme dietetico-igieniche prescritte nel post-operatorio (medicazioni accurate con polveri ed olio di sesamo, dieta "ipercalorica" a base di burro chiarificato e purganti etc.) (Weith I, 1961).



Fig. 8: exeresi di una ranula (Bibliotheque Nazionale, Paris).

Per molti secoli la medicina non fece ulteriori progressi e gli autori medievali si limitarono ad approfondire alcuni aspetti delle teorie d'Ippocrate o di Galeno, di cui erano riproposte traduzioni, corredate da osservazioni e commenti personali che risentivano dell'ambiente culturale di provenienza dell'autore, greco, latino o arabo.

Con il disgregarsi dell'impero Romano, i medici bizantini e, successivamente, quelli arabi, divennero gli eredi ed i custodi dei trattati di medicina tramandati dagli egiziani, dai greci e dai romani.



Strumentario chirurgico romano da Pompei (Museo Archeologico Nazionale, Napoli).

Qualche nota sul trattamento delle affezioni della testa e del collo e segnatamente, della laringe, può essere trovata negli scritti di Paolo di Egina (VII secolo), il più importante esponente della scuola medica bizantina. Nei suoi lavori egli disserta sulla tracheotomia, indicandone modalità di esecuzione e di chiusura, descrive la dissezione del collo per la scrofola ma non per i tumori (Zimmerman L.M., 1961).

Fra il X e il XII secolo il mondo arabo visse un lungo periodo di sviluppo di tutte le scienze, fra cui la medicina. Avicenna, scienziato-filosofo persiano (980-1037) nel suo *Canone* afferma che il cancro nasce da “melacolia adulta” e avanzò il principio del trattamento arsenicale; Albucario da Cordova (X sec) affermò che il cancro non dovrebbe essere attaccato con strumenti affilati salvo che non possa essere completamente reciso e da molto credito alla cauterizzazione; Avenzoer (XI sec) diagnostica cancri dell’esofago e dello stomaco trattandone uno con sonde e dilatatori d’argento e di stagno (Haagensen C.D., 1933).

I bizantini conservarono molti testi medici che, insieme con quelli arabi, furono alla base delle conoscenze della nascente Scuola di Salerno la quale, a partire dal XI secolo, acquistò credito e rinomanza in tutta Europa. Essa

acquisì appieno la coscienza del rapporto tra malattia e stile di vita, proponendo alcune regole che favoriscono la conservazione dello stato di salute: rifuggire dalla collera e non farsi prendere eccessivamente dalle preoccupazioni, bere poco vino, mangiare con moderazione, dedicare il giusto tempo al riposo, mantenere un minimo di attività fisica quotidiana. Importanti anche i progressi nel campo della chirurgia testimoniati dall'unica opera della scuola giunta fino a noi: *Flos medicinae* (Corner G.W.; Reichborn-Kjennerud I, 1937).

Proprio in quegli anni l'imperatore Federico II stabilì che per esercitare la professione del medico era necessario conseguire il diploma presso la scuola di Salerno, ove erano necessari tra anni di studio preparatorio, cinque anni di studi di medicina e un anno di tirocinio pratico accanto ad un docente. Nel 1240 un decreto di Federico II rese obbligatorio, per i futuri medici, lo studio dell'anatomia, autorizzando la dissezione dei cadaveri, a scopo di studio.

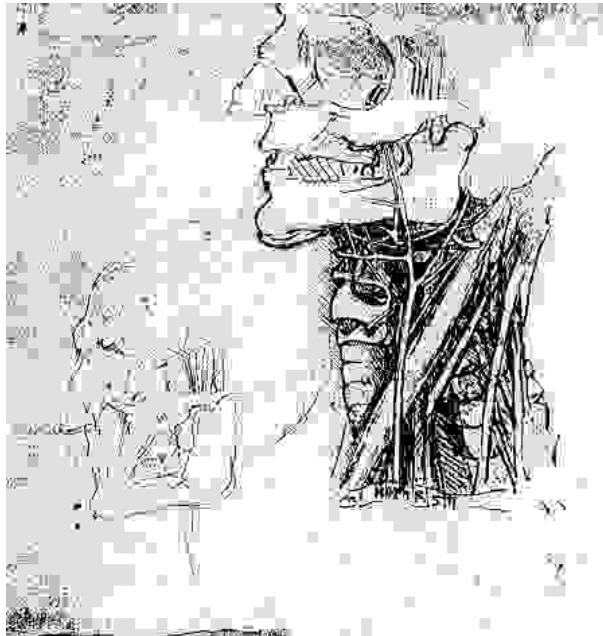
Henri de Moudeville (1260-1320), chirurgo di re Filippo il Bello, studioso di Montpellier affermava già all'epoca che le cure per il cancro sono spesso incomplete e non ottenevano che un peggioramento della malattia: "Il cancro apostematoso o tumore contronatura, non ulcerato, formato di bile nera e densa di umore melancolico, l'altro cancro ulcerato formato da ferite ulcere mal curate. Nessuno cancro guarisce a meno che sia estirpato per intero; se ne resta una parte piccola, la malignità aumenta".

Nel XIII secolo Teodorico dei Borgognoni da Lucca utilizzò per primo sostanze anestetiche, per uso topico, a base di oppio, giusquiamo e mandragola.

Nel XVI secolo il veronese Girolamo Fracastoro (1483-1553) descrisse l'evoluzione e la terapia della lue anche a localizzazione laringea e, con il trattato *De contagione et contagiosis morbis* gettò le basi della moderna patologia medica e dell'infettivologia. Il tedesco Theophrast Bombast von Hohenheim conosciuto con il nome di Paracelso introdusse per primo l'uso terapeutico di sostanze chimiche (ferro, zolfo e mercurio) e nuovi metodi di preparazione dei medicamenti (estratti e tinture).

Il Rinascimento segnò una grandiosa ripresa anche nel campo della medicina che era ancora sostanzialmente ancorata alle concezioni di Ippocrate e di Galeno. Il principale sostenitore del metodo scientifico, Leonardo da Vinci, fu tra i primi a rilanciare lo studio dell'anatomia anche con sezioni orizzontali del corpo umano che anticipano la radiologia TC. Iniziato all'anatomia da Marcantonio della Torre, scrisse un trattato di anatomia in 120 libri (in parte perduti) presso le corti di Carlo II di Spagna e Federico I di Francia. Giulio II e Leone X furono i primi pontefici a togliere il divieto alla dissezione autopica dei cadaveri, gli anatomisti dell'epoca non disponeva-

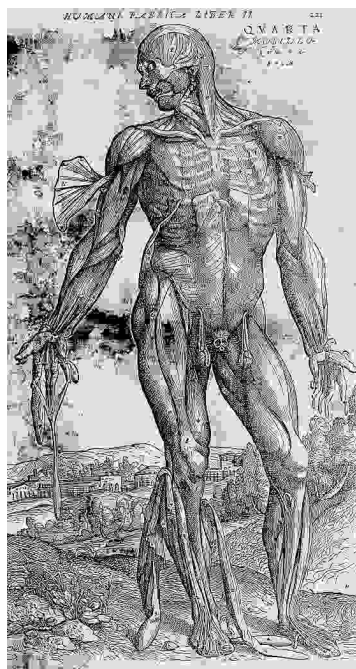
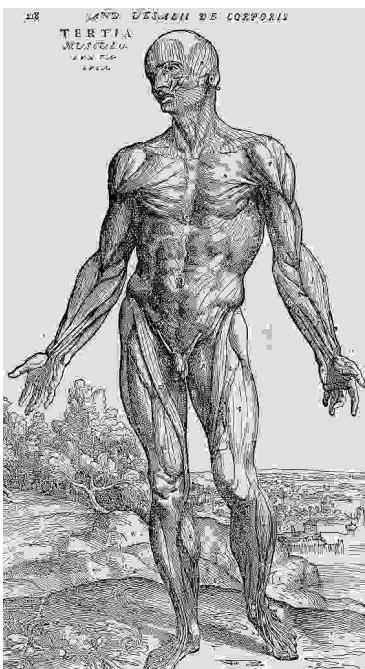
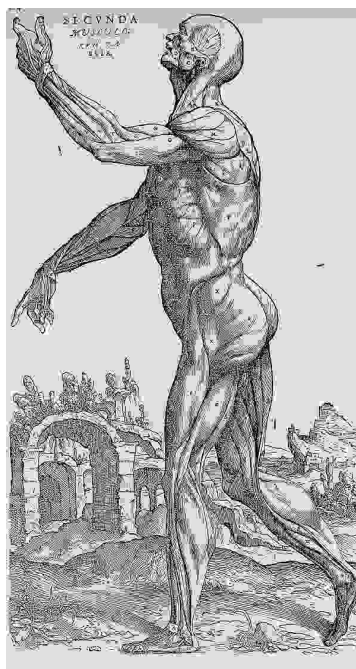
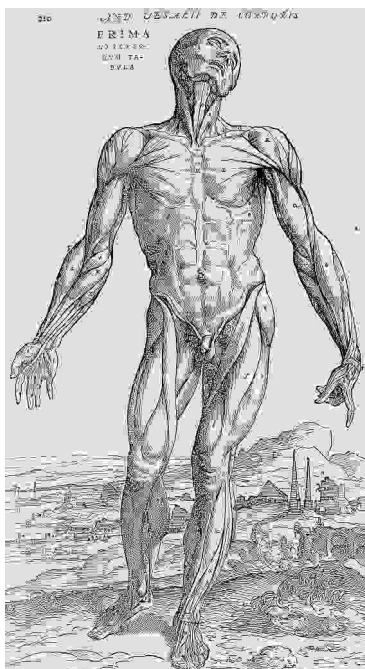
no ancora di mezzi e tecniche atte alla conservazione dei cadaveri. Leonardo esortava così i suoi allievi: “Se tu avrai amore per l’anatomia, può darsi che il tuo stomaco te ne voglia distogliere. E se non sarà così che dovrai passare le tue notti in compagnia dei morti sezionati ed aperti, che sono spaventevoli a vedersi”.

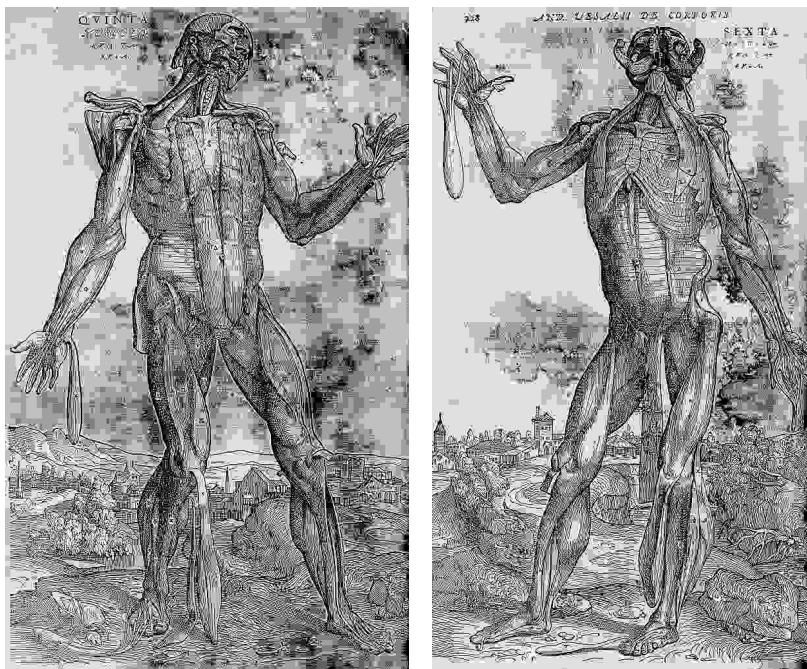


Leonardo da Vinci: studio del cranio e del collo.

Nel 1543 Andrea Vesalio pubblica *De humani corporis fabbrica libri septem*, con cui iniziò l’anatomia moderna, distaccandosi dopo quattordici anni dai dogmi galenici. Nato a Bruxelles nel 1514, apparteneva ad una famiglia di medici ed astrologi originaria di Wesel sul Reno (da cui il cognome Vesalio, in realtà il suo cognome era Witing). Studiò medicina a Parigi e a Montpellier e, nel 1537, ottenne a Padova il dottorato in medicina e, più tardi, la cattedra di chirurgia.





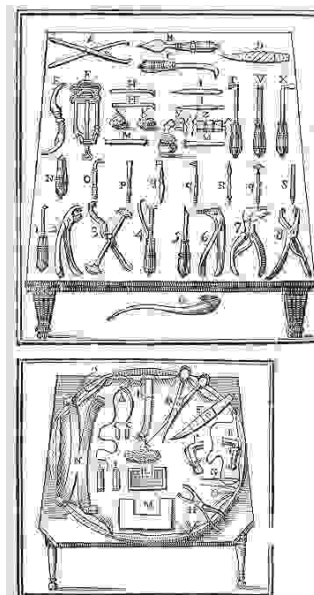


Tavole anatomiche di Vesalio.

Il francese Ambroise Paré (1509-1590), un barbiere-chirurgo militare (fig. 9), è ritenuto il precursore della chirurgia moderna. Coetaneo francese di Vesalio, divenne dottore in medicina a 44 anni. I suoi lavori furono raccolti, nel 1575, in un volume intitolato *Ouvres de monsieur Ambrosie Paré conseiller et premier chirurgien du roix*. Egli praticava la legatura delle arterie e abbandonò la cauterizzazione delle ferite, sostituendola con la medicazione semplice (Roberts A.C., 1966).



Fig. 9: Ambrosie Paré, incisione su rame, attribuita a Ethienne Delaulne (1582).



Strumenti chirurgici XVIII secolo.

Parlando del cancro Paré scriveva: “Le cause sono due: antecedente e presente. La causa antecedente proviene da uno speciale modo di vivere che produce un sangue spesso, bilioso, e limaccioso: la disposizione del fegato a produrre tale superfluità, come l’impotenza della milza a depurare il sangue, la soppressione dei mestruì e delle emorroidi o d’altre evacuazioni ordinarie aumentano la debolezza della parte. Tutte queste cose producono la malattia in questione. La causa presente è l’umore melanconico, arrestato alla parte dopo la sua ebollizione....ogni cancro è quasi incurabile...” a meno che non sia “piccolo e risiede in una parte suscettibile di amputazione”.

Ambroise Paré ideava numerose ingegnose protesi per i mutilati in guerra, fra le quali, una lingua artificiale attaccata al collo del paziente con un laccio (Roberts A.C., 1966). Gaspare Tagliacozzi da Bologna, attivo nel campo della chirurgia plastico-ricostruttiva migliorava, integrandole, le tecniche proposte da autori precedenti, quali Vianeo, Aranzio di Bologna e Branca (Brown A.J., 1925). La maggior parte di questi primi chirurghi plastici conservava gelosamente i propri metodi: al contrario Tagliacozzi, pur non essendo l’inventore della gran parte delle tecniche chirurgiche da lui applicate, redasse nel 1597 un testo contenente la descrizione dettagliata di tutti i suoi metodi chirurgici (fig. 10).



Fig. 10: chirurgia del naso attraverso lembo brachiale (G. Tagliacozzi, 1597).

Le autorità religiose dell'epoca non approvando l'opera di Tagliacozzi, definirono "demoniache" le sue tecniche, con il risultato che per i successivi 200 anni la chirurgia ricostruttiva non fu più praticata.

A Padova, sede della scuola anatomico-chirurgica più importante del momento, Gabriele Falloppio (1523-1562) pubblicò nel 1561 le *Osservazioni anatomiche* che descrivevano, con grande esattezza, le strutture del cervello, dell'orecchio interno, dell'occhio, dell'intestino e delle tube uterine (Mettler C.C., 1947).

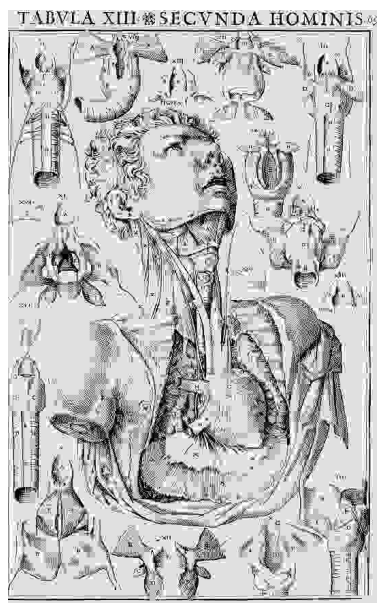
Nel 1617 G. Fabrizio d'Acquapendente (1533-1619), allievo del Falloppio a Padova, pubblicò *Opera chirurgica* (fig. 11) che illustrava le conoscenze del tempo nel campo dell'oncologia e che comprese anche edizioni in lingua italiana: "...Perché adunque l'antrabile, dalla qual nasce il cancro è

calda, e fatta fervente, necessariamente ha qualche latitudine, che una sia più mite, cioè meno acre, l'altra più calda e più acre. L'antrabile più mite passa in qualsiasi parte, eccita il cancro latente, o non ulcerato, sia questo fermato o nell'interne o nell'esterne parti del corpo. Ma quando l'antrabile è molto calda e acre eccita il cancro ulcerato. Le cause di questa atrabile sono molte. Poiché nel fegato prima si genera l'humor melanconico naturale riscaldato...e da questo nascono li scirri. Vi sono inoltre due sorti di antrabile non naturale. L'una è quella che si genera dall'humor melanconico naturale riscaldato, che veruno animale vuole assaggiare; l'altra è quella che nasce da bile flava riscaldata, ed è più pernicioso della prima. Ambidue questi humori hanno molte cause: poiché qualche volta vi è l'intensa intemperie calda del fegato ch'abbruggia, e abbruggiando genera l'antrabile... quando per la debolezza e intemperie la milza non può tirar a sé humor melanconico, questo si trattiene nel corpo e si riscalda...Alcune volte le cause esterne concorrono come principali, come i cibi cattivi, molto caldi e grossi, come l'aglio, la cipolla, il porro, le lumache, la carne di lepra, d'asino, il nasturzo, i legumi, il vino potente come quelli portati da Cipro. Sono anche altre cause non naturali come l'aria molto calda, li affetti dell'animo, principalmente l'ira et cetera. Il cancro può nascere in tutte le parti del corpo...Adunque nascendo tutti i cancri da ridondanza d'humor antrabiliaire, con la qual ridondanza si eccita la flussione, e in fine il cancro...si propongono tre scopi di medicar il cancro. Poiché prima s'ha da evacuare l'antrabile da tutto il corpo, dappoi da proibire la generation dell'antrabile, che non si raccolga più nelle vene: terzo si ha da evacuare e corroborare la parte offesa". Fabrizio consigliava il taglio della vena prossima alla lesione tumorale ovvero l'uso di sanguisughe seguito dall'applicazione di medicamenti evacuativi. Per le lesioni di maggiori dimensioni "...se non s'estirpi dalla radice il canchero, non si può in niun modo ridurre alla cicatrice, e così non si fa altro se non far diventare ulcerato il cancro...il qual è molto più pernicioso, e grandissimamente molesto...il cancro tagliato, abbruggiato, coperto di cicatrice...ritorna o nel medesimo loco, o nel fegato, o nella milza, o nell'utero, et cetera e porta alla morte". Quando invece è possibile asportare la massa si deve procedere all'emostasi "con un medicamento caustico, o con un ferro infuocato" (Brown A.J., 1925).



Fig. 11: *Opera Chirurgica* di Fabrizio d'Acquapendente.

Il suo domestico e poi allievo Giulio Casserio (1545-1616) insegnò quindi anatomia a Venezia e nell'ambito delle numerose dissezioni portò a termine un notevole lavoro su laringe, trachea ed esofago.



▲ *Tracheotomia* di Giulio Casserio.

◀ *Tavola anatomica* di Giulio Casserio.

Nel XVII secolo l'invenzione del microscopio è destinata a creare prima l'anatomia microscopica e poi la moderna istologia. La fisiologia, cioè "l'anatomia animata". Acquista una sua autonomia per opera di Santiago di Capo d'Istria, docente all'università di Padova, con la sua opera "De Statica Medica" del 1614.

L'angiologia ebbe il suo capostipite in Harvey (1578-1657), medico anatomista inglese che si laureò a Padova nel 1601. A lui si deve la scoperta della circolazione del sangue e pubblicò nel 1628 il "De motu cordis" dove getta le fondamenta della moderna biologia e della medicina scientifica.

Domenico Santorini (1681-1737), anatomista di Venezia e Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), cattedratico di anatomia a Padova furono eccellenti studiosi della laringe e delle ghiandole salivari. Nel 1761, quest'ultimo pubblicò *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatus* dove studiava i rapporti tra sintomatologia e alterazioni organiche rilevate su cadavere, dando vita allo studio dell'anatomia patologica.

Sempre nel XVIII secolo, il viennese Joseph Jacob von Plenck pubblicò un trattato su tutte le forme neoplastiche conosciute. Desbois Gondron, docente a Montpellier, nel 1700 illustra le sue esperienze come anatomico e chimico nella cura del cancro e lo descrive come una "trasformazione delle parti nervose, ghiandolari e dei vasi linfatici in una sostanza uniforme, dura, compatta, indissolubile, capace di accrescersi e di ulcerarsi", dove l'accrescimento è dovuto a una "disposizione meccanica degli organi contigui", ma la causa prima è la "cessation des filtration de la parte". Propone per guarirli l'amputazione, l'estirpazione, il fuoco ed i caustici.



Nel 1761 Hill, a Londra, pubblica uno scritto che associa l'uso del tabacco e l'insorgenza del cancro e Von Sommering nel 1795 associa il cancro del labbro con il fumo della pipa.

Il ruolo ontogenetico dell'antrabile nella concezione mutuata da Galeno veniva ancora accettato da molti autori fino alla metà del XIX secolo ma ad essi si oppose un giovane studioso tedesco, Rudolph Virchow che, a soli 34 anni, nel 1855 pubblicò *Patologia cellular* e che indirizzò l'attenzione degli oncologi verso le trasformazioni della cellula che sono alla base della malattia. Qui egli affermava che tutte le cellule nascono da cellule preesistenti ma che alcune

possono prendere una evoluzione maligna; egli credeva che le cellule maligne erano localizzate in unica area all'inizio della patologia: l'intera sua opera fu informata dalla convinzione che le cause e l'inizio del tumore fossero strettamente locali (Long E., 1965). Egli era convinto che le metastasi fossero causate da prodotti chimici ("succhi provenienti dal tumore") più che da cellule trasportate e che il carcinoma derivasse più dal tessuto connettivo che non dall'epitelio (convinzione quest'ultima che mutò nella ultima parte della sua vita) (Ackernecht E.H., 1953). Nel 1863 pubblicò *Patologia dei tumori* con cui precisò meglio la teoria cellulare nella spiegazione dei processi che determinano la malattia tumorale, mediante la segmentazione dei nuclei e la moltiplicazione delle cellule che costituiscono un tessuto simile a quello embrionale. Fu Rouviere, nel 1868 a studiare la diffusione metastatica per via linfatica mentre Waldeyer dimostrava la proliferazione epiteliale intraghiandolare nei cancri di mammella, stomaco e tiroide.

A metà del XIX secolo, lo statunitense William Morton propose per primo l'uso di anestetici, durante gli interventi chirurgici (cloroformio ed etere solforico). Verso la fine del secolo, l'inglese Joseph Lister utilizzò per primo l'antisepsi chirurgica e in Germania, Billroth eseguì con successo la resezione dell'esofago (1872), della laringe (1873) e del piloro (1881) perché sedi di lesioni cancerose. Il suo allievo Von Mikulicz-Radecki che per primo introdusse l'uso di guanti in sala operatoria, nel 1886 eseguì la prima resezione completa dell'esofago con plastica di ricostruzione, mentre Von Volkmann, nel 1878, la prima resezione del retto per cancro. La strada era ormai aperta ai grandi chirurghi del XIX secolo: se ai tempi di Paré e Fabricius Hildanus la chirurgia era una professione reietta e ai confini della rispettabile pratica medica, nel tardo XIX secolo proprio la chirurgia era oramai divenuta la punta di diamante dell'incalzante progresso scientifico medico: è qui che va collocato l'inizio dell'era contemporanea della terapia del cancro.

Il cancro del cavo orale e della faringe

Nel Medioevo, a seguito di condanne per eresia o per evitare la divulgazione di segreti, la lingua era estratta dalla bocca con un uncino acuminato e bruciata o tagliata con un coltello incandescente. Pochi riuscivano a sopravvivere, la maggior parte moriva per emorragia o infezioni.

Nel 1664 Pietro da Morchetti, di Padova tagliò e bruciò un tumore solido “grande come una nocciola” della parte ventrale della lingua.

Nel 1676, nel suo “Trattato di Chirurgia”, Richard Wiseman descrive la cauterizzazione di due tumori del cavo orale, ma entrambi i pazienti morirono poco dopo per le metastasi linfonodali laterocervicali e progressione di malattia. Per contenere l'emorragia erano usati ferri incandescenti, ghiaccio e sostanze caustiche.

Charles Benjamin Bell (1774-1842), chirurgo di Edinburgo, verso la fine del 1700, descrisse nel suo trattato “Un sistema chirurgico”, una serie di tecniche per il trattamento del cancro della lingua, delle labbra e della bocca che rappresentano un insegnamento per i successivi 200 anni (fig. 12). Il cancro doveva essere asportato mediante bisturi e non con cauterio o sostanze caustiche, incluse le parti che aderivano al tumore; inoltre i vasi andavano legati. Affermava: “Qualunque sia il rischio, se le parti malate possono essere asportate, si consiglia di eseguire l'asportazione... è più saggio assumerci qualche rischio piuttosto che lasciare morire il paziente ... è meglio non eseguire l'intervento quando il cancro si estende in altre parti del corpo o quando aderisce alla trachea o a una grande arteria”. Nel caso di tumori estesi del labbro raggiungeva buoni risultati funzionali con tecniche di ricostruzione simili a quelle usate nel labbro leporino, arrivando ad asportare oltre metà del labbro.

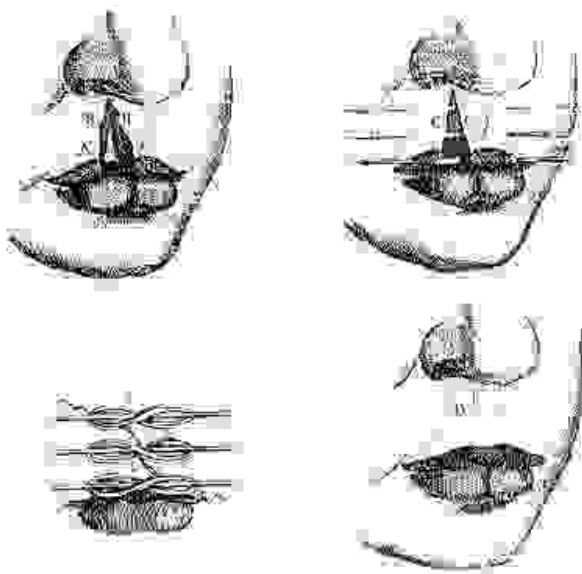


Fig. 12: metodo di Benjamin Bell per la ricostruzione del labbro (1796).

Lo stesso metodo era consigliato anche per il cancro della bocca, cioè far combaciare perfettamente i lati della ferita e spillare. Bell riteneva che l'intervento alla lingua fosse un'operazione formidabile, che non tutti i chirurghi erano in grado di eseguire perché richiedeva "un costante e calcolato sangue freddo", avvertiva di non usare lacci per l'emostasi e solo raramente il cauterio.

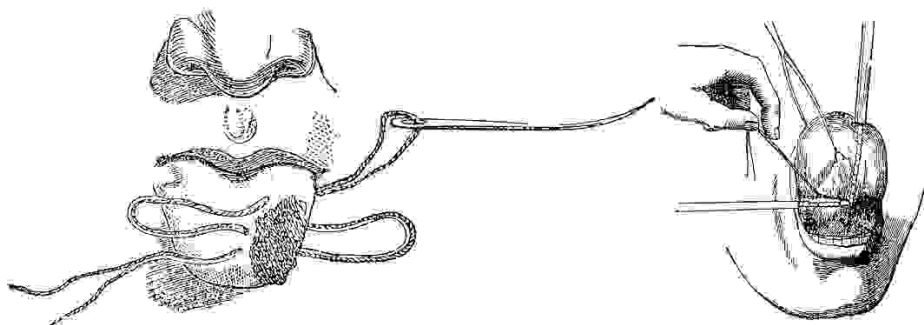


Fig. 13: trattamento del cancro della lingua con lacci e con schiacciatori a laccio (XIX secolo).

Durante tutto il XIX secolo il cancro della lingua era trattato strizzando con lacci, con sostanze caustiche (pezzi di cloruro di zinco a forma di freccia) e schiacciatori a laccio, questo poiché, probabilmente, i pazienti, terrorizzati dal coltello incandescente, preferivano il metodo dei lacci che, al contrario era dolorosissimo e ad alto rischio di emorragia ed infezioni (fig. 13).

Michael Jaeger, nel 1831, fu il primo a sezionare la guancia di un paziente per asportare un tumore della lingua e nel 1839 Giorgio Regnoli di Pisa asportò la lingua di un ragazzo di 14 anni attraverso un'incisione sottomentoniera a T (fig. 14).

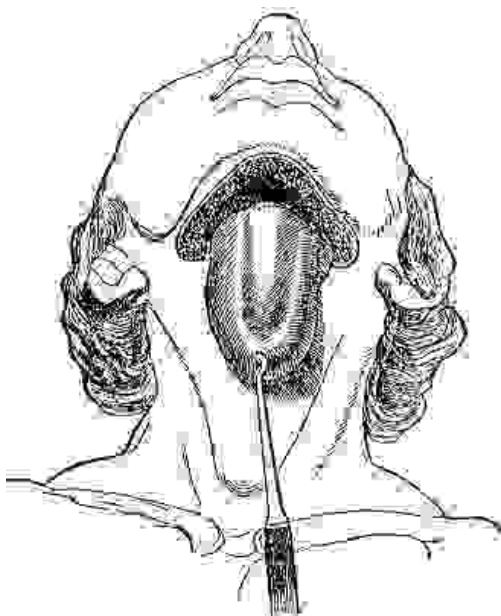


Fig. 14: approccio sottomentoniero di Regnoli e Billroth.

Verso la metà del 1800 Rouxe e Sedillat sezionarono la mandibola per aggredire un tumore del cavo orale e nel 1862 Theodor Billroth eseguì un intervento di emiglossectomia per via transmandibolare con osteosintesi con fili d'acciaio e svuotamento sottomandibolare e sottomentoniero con lembo cutaneo a U.

Theodor **Kocher** (1841-1917) ideò un'incisione con lembo triangolare sottomentoniero (Fig. 15) per accedere ai linfonodi, all'arteria linguale e alla cavità orale; questa metodica abbassò drasticamente la mortalità operatoria, ponendo fine all'uso dello schiacciatore, dei lacci e delle tecniche di causticazione (Kocher T. et al. 1911).

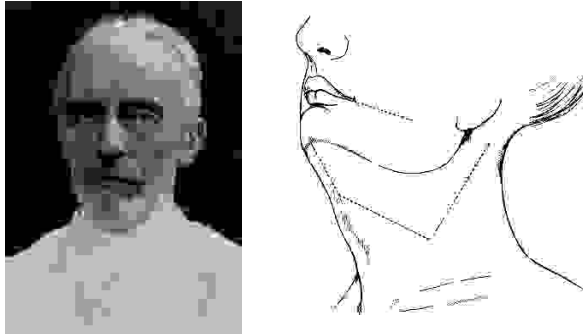
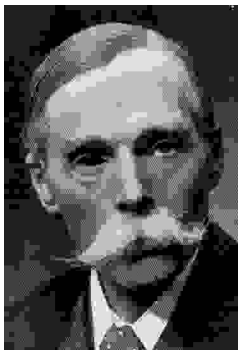


Fig. 15: Incisioni secondo Kocher per l'approccio ai tumori della lingua.

Verso il 1900, **Butlin** e Spencer registrarono un tasso di mortalità del 12% su 333 pazienti operati per cancro della lingua presso due cliniche tedesche (Kocher e Kroenlein) e due inglesi (Whitehead e Butlin). La mortalità relativa al solo intervento alla lingua era del 7%, aumentava al 20-25% in caso di aggressione della regione sottomandibolare e sottomentoniera o con l'interruzione della mandibola (Butlin H.T., 1885; 1887).



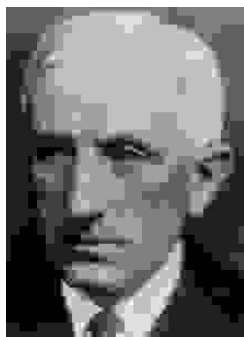
Gli anni successivi videro in ogni modo un rapido perfezionarsi delle tecniche chirurgiche relative ai tumori della testa e del collo, per merito di grandi chirurghi quali Crile, Trotter ed altri, ma anche per il miglioramento delle procedure anestesologiche. In questa era pre-antibiotica, peraltro, la mortalità era essenzialmente dipendente dalle cure pre e post operatorie, in particolar maniera dalla corretta selezione del paziente, da un'adeguata alimentazione nasogastrica e dalla prevenzione dell'insufficienza respiratoria.

Da qualche tempo era opinione diffusa che il controllo del tumore primario non fosse sufficiente per debellare la malattia: **Crile** nel 1906 affermava l'assoluta necessità di associare routinariamente lo svuotamento del collo (fig. 16) anche in assenza di malattia palpabile (Crile G.W. et al. 1947).



Fig. 16: dissezione radicale del collo sec. Crile.

Il chirurgo inglese Wilfred **Trotter** già nel 1913 sistematizzava la classificazione, la diagnosi ed il trattamento dei tumori del rinofaringe, orofaringe, epilaringe e seno piriforme, differenziandoli in base alla loro storia natura-



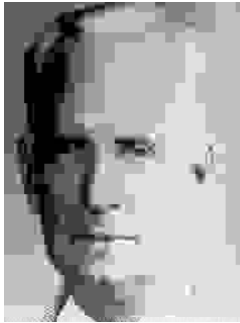
le. Nel 1911 aveva già descritto la sindrome (che porta tuttora il suo nome) composta da acufeni, ipoacusia, emicefalea e tumefazione dei linfonodi del collo caratteristica dei tumori del rinofaringe. Diversamente dagli altri autori dell'epoca Trotter considerava i tumori dell'epilaringe i più facilmente trattabili (per la loro precoce sintomatologia) e riteneva che la laringectomia totale non fosse sempre necessaria. Era al contrario pessimista sul trattamento del cancro del seno piriforme, il quale non è sintomatico in fase iniziale ma spesso si presenta direttamente "con ghiandole chia-

ramente maligne del collo senza apparenti tumori primari". Questo era l'unico tumore faringeo per il quale quella "terribile operazione", la laringectomia totale, era sempre necessaria. Sul trattamento del collo condivideva il pensiero di Henry Butlin, cioè che "l'intervento ghiandolare deve far parte della cura quanto l'intervento primario" (Malt R.A., 1957; Whicker J.H., 1973).

Gli interventi sempre più radicali del primo '900 curavano sì il cancro, ma creavano spesso mutilazione francamente insopportabili per il malato. Ciò, unito alle menomazioni belliche della I Guerra Mondiale, diede impulso allo sviluppo delle tecniche plastico-ricostruttive. Il lavoro di Reverdin, Ollier e Thiersch durante la guerra franco-prussiana (1870-71), precedette quanto fatto da Johannes Esser, chirurgo orale olandese, che nel 1917 descriveva i lembi del collo, nasolabiali e della guancia, con un'esperienza

in Austria di oltre 700 interventi per menomazioni del volto da ferita di guerra.

Harold E. Gillies, istitutore della prima Scuola di chirurgia plastica in Inghilterra, forte anche dell'esperienza maturata come chirurgo bellico dell'Esercito britannico, pubblicava nel 1920 "Chirurgia Plastica del Viso", nel quale, fra l'altro, descriveva la versatilità d'utilizzo del lembo peduncolato.



Vilray P. **Blair**, chirurgo ricostruttivo americano, pubblicò nel 1921 "Il trasferimento dei lembi peduncolati lunghi" utilizzando nelle sue tecniche lembi più lunghi e a maggior spessore (Webster J. 1956). Negli anni '50, **Vaharan Bakamjian** del Roswel Park Camper Institute utilizzò un lembo di grande pettorale per ricostruire un ampio difetto al collo secondario ad un intervento oncologico radicale:

è l'inizio della moderna chirurgia ricostruttiva (Bakamjian V.Y., 1965).



CANCRO DELLA LARINGE E DELL'IPOFARINGE

Il trattamento del cancro ipofaringolaringo fu inizialmente complicato dal fatto che non esistevano adeguate tecniche per l'esame della laringe fino alla metà del XIX secolo. Nel 1837 Robert Liston aveva descritto la prima laringoscopia nel suo trattato *Pratical surgery* anche se era stato visualizzato solo il vestibolo laringeo e non la glottide.

Il merito della prima osservazione della laringe "in vivo" è in genere attribuito a Manuel Garcia. In realtà Garcia non fu il primo ad utilizzare uno specchio per visualizzare la laringe: per esempio nel 1829 Benjamin Babblington diede dimostrazione del suo "glottiscope", un apparecchio in cui la luce del sole era concentrata su uno specchio singolo con l'ausilio di una lente. L'apparecchio, che disponeva di un abbassalingua integrato, fu utilizzato per anni dall'inventore ma, pare, da nessun altro (Clerf L.H., 1956).

La tecnica usata da Garcia nel suo auto-esame della laringe consisteva nell'appoggiare uno specchietto riscaldato sull'ugola e dirigersi con l'altra mano i raggi del sole per mezzo di un secondo specchio. Si trattava di una tecnica piuttosto indaginosa resa possibile dal fatto che Garcia era un cantante ben allenato e con una perfetta padronanza della muscolatura orofaringea. Di nazionalità spagnola, egli proveniva da una famiglia di famosi cantanti, sua sorella era Maria Malibran. Stabilitosi a Parigi ove il padre aveva fondato una rinomata scuola di canto, qui iniziò con dedizione scientifica tipica del XIX secolo gli studi inerenti alla sua professione di insegnante di canto. Studiò all'Ospedale Militare di Parigi per anni nell'intento di imparare qualunque cosa la moderna medicina potesse insegnargli sulla voce umana. Già rinomato insegnante di canto, nel 1850 fu nominato Professore della Royal Academy of Music di Londra. Fu proprio alla Royal Society of England che presentò la sua laringoscopia, in effetti, più nel quadro di un lungo saggio sulla produzione della voce nell'uomo. Il lavoro di Garcia, accolto con freddezza in Inghilterra, venne però continuato a Vienna da Ludwig Van Turck il quale lavorò con uno strumento simile a quello di Garcia ad illuminazione solare diretta per tutta l'estate del 1857, disperandosi quindi all'arrivo di un autunno nuvoloso. Uno dei suoi strumenti giunse a Budapest a Johann Czermack il quale per primo ideò lo specchio concavo forato per l'occhio dell'esaminatore: la laringoscopia, a dieci anni dall'idea di Garcia, diveniva metodica routinaria. Garcia, tral'altro, continuò nella sua luminosa carriera di insegnante e specialista della voce fino all'età di 96 anni e, nel 1905, in occasione del suo centesimo compleanno, fu acclamato "padre della laringologia" in una celebrazione a Londra.

Nel 1878 Bruns di Tubinga segnala che fino all'introduzione della laringoscopia nella pratica comune esistevano in letteratura solo 100 descrizioni di cancro della laringe: dopo 16 anni le segnalazioni di neoplasie laringee erano già oltre 1300, dato che supporta l'idea che la patologia non fosse così rara neanche nelle epoche precedenti. La prima biopsia laringea fu eseguita da Morell Mackenzie nel 1870 ma la metodica tardò ad affermarsi, sia per le vicende relative al caso del Principe Federico di Germania sia per la convinzione abbastanza diffusa negli ambienti medici (e supportata da uno studio di Lennox Brown del 1875) che fosse proprio il trauma bioptico a causare la trasformazione cancerogena. La laringoscopia diretta, ideata da Kirstein a Berlino nel 1895, si afferma definitivamente nel 1911 con l'introduzione da parte di Killian della laringoscopia in sospensione.

I primi laringologi, in particolare Mackenzie a Londra, von Bruns in Germania, e Solis-Cohen a Filadelfia, divennero molto abili nell'esecuzione di trattamenti laringei attraverso la bocca. Ogni autore disponeva di numerosi strumenti da lui ideati ma, comunque, ci si rese conto che poche condizioni maligne potevano essere dominate con queste metodiche. La tirotomia era già stata descritta dal grande Pierre Desault nel XVIII secolo ed utilizzata abbastanza diffusamente per la rimozione dei corpi estranei ed il trattamento dei polipi laringei: con l'introduzione dell'anestesia la laringofissura fu estensivamente usata per il trattamento di vari tumori, in genere per rimozioni parziali seguite da cauterizzazioni, e quindi per casi decisamente troppo avanzati per questa metodica. Già nel 1868 si assistette ad una delusione nei confronti della tirotomia che risultava inadeguata nella maggior parte dei casi di malignità, tanto da far affermare a Semon e Butlin nel 1895, che tale tecnica andava utilizzata solo per tumori intrinseci con motilità cordale conservata.



Ma nella sua clinica di Vienna **Theodore Billroth** era ormai pronto all'esecuzione della prima laringectomia totale. Vincent Czerny, assistente del grande chirurgo, aveva già condotto alcune esperienze sul cane: il paziente adatto apparve nel novembre del 1873. Si trattava di un insegnante di religione trentaseienne con un cancro commissurale (confermato da biopsia) e già trattato con cauterizzazioni ed escissione parziale per via orale. Alla recidiva del tumore, Billroth optò in prima istanza per un intervento in laringofissura al quale seguì quasi immediatamente un'estesa recidiva

locale. Il chirurgo programmò un curettage estensivo dell'intera laringe ma, il 31 dicembre, durante una delle sedute, si rese conto che il tumore era

ormai indominabile. Dopo aver ottenuto il consenso del paziente ad una procedura così audace, Billroth iniziò l'intervento sulla falsariga delle esperienze di Czerny. Egli si trovò in notevole difficoltà per il controllo dell'emorragia ma, nonostante ciò, riuscì a portare a termine un'ampia escissione che comprendeva il piede dell'epiglottide ed i primi due anelli tracheali; il trachestoma ed il faringostoma furono entrambi abboccati alla cute. Quattro ore dopo Billroth dovette intervenire di nuovo per controllare l'emorragia procedendo alla legatura dell'arteria laringea superiore sinistra. Sorprendentemente il paziente non ebbe particolari problemi di natura infettiva nel postoperatorio, cosa che consentì dopo tre giorni alla rimozione di legature e suture: residuava una ferita mediana con il tracheostoma sotto e la fistola faringea sopra. La fistola iniziò a chiudersi spontaneamente per seconda intenzione ed il paziente fu in grado di deglutire liquidi a partire dal 18mo giorno dall'intervento. A Karl Gussenbauer, altro assistente di Billroth, fu assegnato il compito di far parlare di nuovo il paziente, cosa che egli abilmente realizzò con una "laringe artificiale" (fig. 17), molto simile nel principio e nella realizzazione alle moderne protesi tracheoesofagee di Panje e Bloom-Singer.

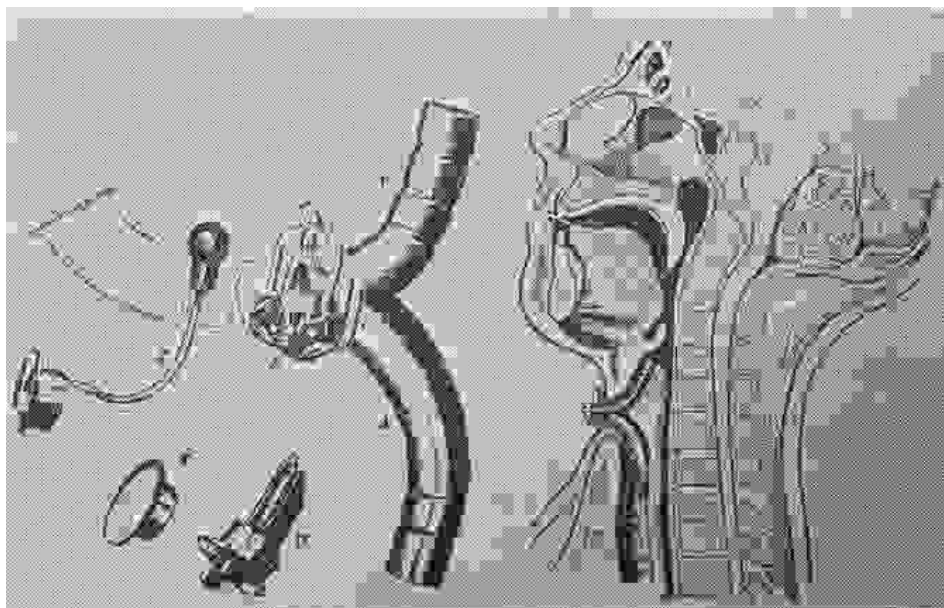


Fig.17: laringe artificiale secondo Theodor Billroth (1829-1894).

Questo apparecchio consentì al paziente di parlare “chiaramente e sonoramente, ma monotonamente” fino al decesso che avvenne nel tardo 1874 per recidiva locale (Absolon K.B. et al., 1974; Donegan W.L., 1965). Il primo malato che sopravvisse all'intervento di laringectomia totale è quello trattato a Novara da Bottini nel 1875: Solis-Cohen nel 1892, Gluck e Sorensen nel 1894 perfezionarono l'intervento abboccando alla cute il tracheostoma e chiudendo per prima intenzione il faringostoma. Tali miglioramenti, nei primi anni del XX secolo, ridussero drasticamente la mortalità postoperatoria, prima elevatissima soprattutto per polmonite ab ingestis.

E' in quest'era pionieristica che si inserisce uno dei casi di cancro della laringe più famosi e carichi di implicazioni della Storia moderna: quello del



Principe Federico di Prussia. Nel marzo del 1887 fu diagnosticata all'erede al trono di Germania, già di mezz'età, una lesione laringea, trattata in prima istanza con cauterizzazioni transorali. Nel maggio, vista l'evidente recidiva, i chirurghi imperiali raccomandarono un'escissione più ampia per via tirotomica: prima dell'effettuazione venne però richiesta una consulenza che, per consiglio della principessa della corona, figlia della regina Vittoria d'Inghilterra, fu effettuata dal più famoso laringologo inglese dell'epoca, Morell Mackenzie. Questi, non concordando

con la valutazione dei medici tedeschi, raccomandò che prima di effettuare l'intervento fosse eseguita una biopsia diagnostica, cosa che venne effettuata per tre volte fra il maggio ed il giugno del 1887. I vetrini vennero sottoposti al grande Virchow, ammiratore ed amico personale del Principe: dopo sofferta decisione, il patologo dichiarò di non riconoscere segno alcuno di malignità. Nonostante la ferma opposizione dei chirurghi imperiali, venne quindi effettuato solo un'asportazione transorale: nel novembre il tumore era tanto cresciuto che l'unica possibilità terapeutica consisteva in una laringectomia totale ad altissimo rischio; soprattutto per esigenze di Stato, il Principe rifiutò l'intervento. Nel febbraio 1888 si rende necessaria una tracheotomia e, finalmente, il grande Wilhelm Waldayer confermò la diagnosi di carcinoma su un campione di sputo. Federico sopravvisse solo qualche mese decedendo il 15 giugno. All'autopsia, l'ultima da lui effettuata, Virchow rilevò “un esteso carcinoma laringeo con metastasi ai linfonodi cervicali”. Le ripercussioni sugli ambienti medici furono notevoli, in particolare la questione dell'utilità o meno della biopsia: ciò diede la stura ad un'acrimoniosa disputa fra Mackenzie ed i chirurghi tedeschi. Mackenzie morì con la reputazione irreparabilmente mac-

chiata dalla vicenda, per venire riabilitato solo tardivamente. (Gerlings P.G., 1968; McInnis W.D., 1976).

La medicina del XIX secolo era già attenta al problema della mutilazione della voce: fin dai primordi della chirurgia oncologica laringea si pose il problema della conservazione almeno parziale delle funzioni laringee. E' ancora Billroth a praticare nel 1887 la prima emilaringectomia verticale. Sorensen e Gluck, modificarono la tecnica, ma la frequenza di recidive e le complicazioni fanno cadere in disuso la metodica fino al 1929 quando Hautant ripropose l'intervento indicandolo però solo per i cancro cordali ad accrescimento sottoglottico. L'intervento veniva in seguito più volte riproposto con ulteriori migliorie finalizzate alla eliminazione del tracheostoma ed al mantenimento della pervietà laringea (Goodyear 1949, Leroux-Roberts 1965, Cenci 1973).

La prima laringectomia parziale orizzontale fu eseguita invece da Pratt nel 1835, subito imitato da Von Langenbeck nel 1862: la scarsa luce chirurgica del loro approccio sovra, trans o sottoiideo non favorisce la diffusione della tecnica. Huet, nel 1938, propone la io-tiro-epiglottidectomia, intervento ancora valido per il trattamento del cancro dell'epiglottide. Ma è J.M. Alonso di Montevideo che nel 1940 idea la laringectomia orizzontale sovraglottica, che porta il suo nome, basata sugli studi embriologici di Rouviere e Most del 1932. L'intervento di Alonso rivoluziona l'approccio al cancro laringeo conservando per la prima volta le funzioni laringee nel loro insieme pur nel rispetto della radicalità oncologica. Tecnica ed indicazioni originali di Alonso furono in seguito modificate da Leroux-Roberts, Ogura e Bocca (laringectomia "tre quarti", ma soprattutto sovraglottica allargata, Bocca, 1974). La glottica orizzontale di Calearo e Teatini del 1982 per il trattamento dei tumori a ferro di cavallo del piano glottico è in ordine di tempo l'ultimo dei contributi chirurgici nel campo delle laringectomie orizzontali.

I precursori del moderno trattamento delle neoplasie del seno piriforme e della parete laterale della faringe e del cancro del carrefour aerodigestivo furono Quenu e Sebileau (1904) e, soprattutto, Wilfred Trotter. Il grande chirurgo inglese già nel 1913 descrisse la diagnosi ed il trattamento dei tumori della faringe in base alla storia naturale della malattia, distinguendo per ognuna delle cinque sottosedì (rinofaringe, orofaringe, epilaringe, seno piriforme ed ipofaringe) sintomi e terapia.

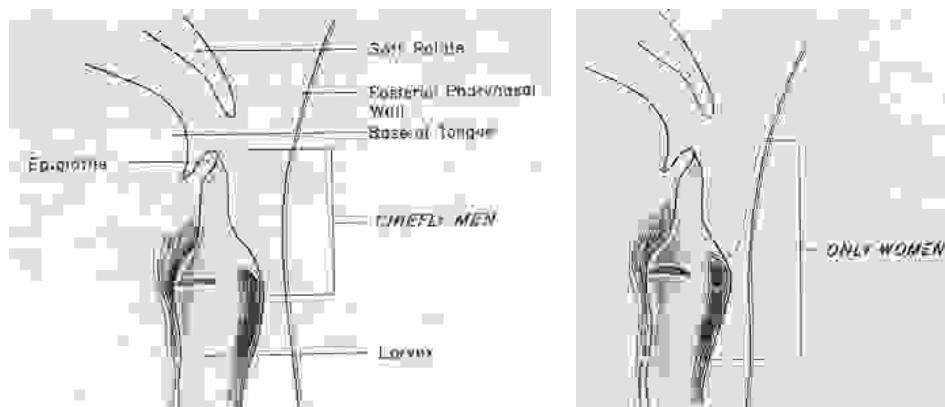


Fig. 18: localizzazioni più comuni del cancro dell'ipofaringe nell'uomo e nella donna, sec. Trotter.

Oltre a notare, in contrasto con i suoi coevi, che i tumori dell'epilaringe erano quelli a prognosi più benigna (Trotter W., 1913), egli ideò e realizzò, pur con una visione pessimistica della storia naturale della localizzazione al seno piriforme (fig. 18), la faringectomia laterale per via transtiroidea che ancora porta il suo nome (Trotter W., 1920).

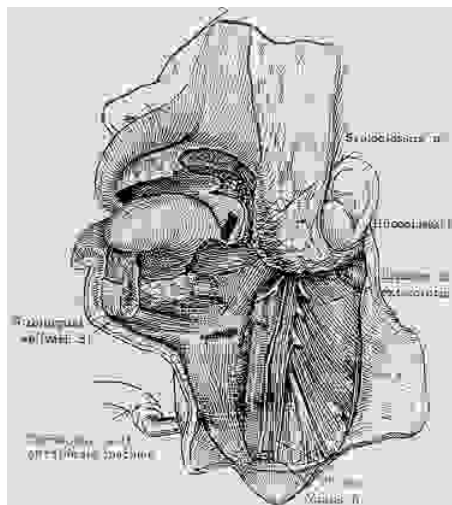
Il trattamento chirurgico delle metastasi linfonodali era stato proposto ed eseguito da Von Albrecht nel 1875, ai primordi della chirurgia laringea: mentre si limita alla sola asportazione dei linfonodi metastatici, Gluck e Sorensen asportarono il muscolo sternocleidomastoideo, la giugulare interna e, talvolta, anche la carotide. Crile nel 1898 si fece portabandiera dello svuotamento linfonodale sistematico in monoblocco con la laringectomia, dimostrando che nella sua casistica i malati così trattati sopravvissero mediamente quattro volte di più di quelli trattati con semplice laringectomia.



Dal Sol e Agra (1947), **H. Martin** (1951), Zange (1951), Ogura e Bello (1952), J. M. Alonso (1952), Pietrantoni (1952) sostennero lo svuotamento laterocervicale "di principio" (anche in colli "N0", diremmo noi), soprattutto a causa dell'impossibilità di escludere le micrometastasi linfonodali. O. Suarez (1963) e Bocca (1964), rifacendosi agli ormai classici studi di Rouviere e Truffert sul drenaggio linfatico laterocervicale, proposero lo svuotamento

42

funzionale, ultimo elegante contributo alla chirurgia oncologica del collo.



Tumori della testa e del collo di H. Martin.

RADIOTERAPIA DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO



L'8 novembre del 1895 **Wilhelm Conrad Roentgen** scopriva i raggi X. Il fisico tedesco fece la scoperta che cambiò il corso delle scienze biomediche per pura casualità: mentre eseguiva esperimenti sui raggi catodici con un tubo di Crookes si accorse che una superficie di platinocianide di bario reagiva all'esposizione al tubo di Crookes anche se questo era coperto da uno schermo. Era evidente quindi che si trattava di un tipo di emissione diversa da quelli catodica: Roentgen la chiamò "raggi X". Il potenziale medico della scoperta fu subito evidente: il numero di marzo 1896 dell'*Index Medicus* elencava già più di 40 pubblicazioni inerenti l'argomento. I tumori della testa e del collo furono tra i primi ad essere trattati: Voight il 3 febbraio 1896 segnalava di aver trattato un tumore della faringe con buoni risultati sul dolore del paziente (Case G.T., 1958).

to evidente: il numero di marzo 1896 dell'*Index Medicus* elencava già più di 40 pubblicazioni inerenti l'argomento. I tumori della testa e del collo furono tra i primi ad essere trattati: Voight il 3 febbraio 1896 segnalava di aver trattato un tumore della faringe con buoni risultati sul dolore del paziente (Case G.T., 1958).



Gabinetto Roentgen fine 800, primi 900.

Ma i primi grandi risultati di quell'era pionieristica sono indissolubilmente legati al nome di Emil Grubbè. È quasi una regola che i grandi innovatori siano estranei agli ambienti scientifici canonici: Grubbè era matricola di medicina all'Hanneman Medical College di Chicago quando ebbe notizia della scoperta di Roentgen. Egli non era certo nuovo all'argomento: lui e il suo partner Albert Schmidt, un soffiatore di vetro tedesco avevano da qualche tempo iniziato a produrre tubi a vuoto, soprattutto per uso d'illuminazione elettrica ma anche tubi di Geissler e piccoli tubi radiometrici. Immediatamente Grubbè cercò di avocare a sé la priorità della scoperta, descrivendo una propria esperienza durante la quale avrebbe osservato l'immagine della propria mano proiettata su un fluoroscopio mediante l'uso di un tubo a raggi catodici (Hodges P.C., 1964). La prima esperienza clinica risale alla fine di gennaio del 1896 quando Grubbè trattò con buoni risultati un cancro della mammella e successivamente altre patologie, iniziando una lunga e gloriosa carriera come radioterapista. Come buona parte dei pionieri della radioterapia sviluppò un cancro cutaneo radioindotto, al quale peraltro sopravvisse fino ad 85 anni. Nell'ultima parte della vita la sua principale preoccupazione fu quella della priorità nell'uso della radioterapia, tanto da convincerlo a lasciare una cospicua fortuna all'Università di Chicago a patto che fosse redatta una sua biografia: "La vita ed i tempi di Emil H. Grubbè", di Paul C. Hodges costituisce tuttora una lettura affascinante dedicata a quei tempi romantici e di grandi passioni (Hodges P.C., 1964).

Se il fatto che le radiazioni causavano la caduta dei capelli era stato notato già nel 1896, per l'approfondimento delle reazioni dei tessuti alla radioterapia dobbiamo attendere i primi anni del XX secolo. Che la nuova terapia fosse utile nei tumori della cute fu subito evidente: i primi trattamenti clinici istituzionalizzati furono appunto dermatologici: peraltro già nel 1904 l'autore di uno dei primi testi di Radioterapia commentava che "il trattamento di forme esterne di carcinoma, comprese quelle della mammella, della lingua e della cervice uterina con i raggi roentgen è diventato un metodo riconosciuto" (Beck C., 1904).

Nel settembre del 1902 William Scheppegrell, un otoiatria di New Orleans, riferiva la sua esperienza di trattamento con i raggi-x di un cancro della laringe: il paziente, un avvocato 57enne, era disfonico da sei mesi prima dell'osservazione dell'Aprile 1902 durante la quale venne scoperto un tumore dell'emilaringe sinistra con ipomobilità della corda vocale. Il malato non poteva essere trattato immediatamente con la chirurgia poiché ancora in convalescenza per un incidente; nel giugno il tumore si era notevolmente ingrossato e ulcerato, la voce era ridotta ad un sussurro e la corda vocale era oramai fissa. Sheppegrell propose quindi una laringotomia che il paziente

rifiutò. Il medico aveva già maturato una certa esperienza nel trattamento radioterapico della tubercolosi laringea: avvertito il paziente che l'efficacia della nuova terapia era riconosciuta solo per cancro superficiali, iniziò il trattamento utilizzando tubi Tesla a medio vuoto, più penetranti di quelli usati per il trattamento di cancro esterni ma meno di quelli utilizzati per l'esame del torace. Quella di Sheppegrell è inoltre una delle prime segnalazioni di irradiazione linfonodale elettiva: il paziente fu sottoposto, previa protezione della faccia e del torace con apposita carta paraffinata, ad irradiazioni di 10 minuti per 20 giorni di seguito, senza risultati apparenti se non una riduzione del dolore. Dopo sei giorni dalla dimissione Sheppegrell ricevette una lettera scoraggiante dalla moglie del malato il quale era febbricitante, molto sofferente per i dolori e per l'espettorazione di coaguli. Alla visita del 24 luglio Sheppegrell si trovò di fronte ad una situazione quasi incredibile: la maggior parte del tumore era scomparsa assieme alla corda vocale di sinistra. Il trattamento radiante fu quindi proseguito per altri 10 giorni al termine dei quali l'ulcerazione era completamente guarita. Il paziente nell'ottobre 1902, quando il caso fu pubblicato sul *New England Medical Journal* era in buona salute e senza segni di recidiva tanto da esser riuscito anche a riprendere la sua attività di avvocato (Sheppegrell W., 1902). Peraltro in un testo di radioterapia del 1904, che citava il caso, il paziente veniva dato per morto a seguito della malattia.

Leonard Dobson di Londra trattò, a cavallo fra il 1901 e il 1902 un 64enne cachettico e con malattia localmente tanto avanzata da sconsigliare un qualunque approccio chirurgico, consentendone la sopravvivenza fino all'agosto 1903 (Dobson L.C., 1904): dopo queste segnalazioni l'opzione radioterapica entra nel ventaglio di possibilità di trattamento del cancro laringeo avanzato.

Il problema generale di quegli anni era ovviamente quello del radiodosaggio: le fonti disponibili erogavano una grande quantità di radiazioni morbide le quali causavano proporzionali reazioni dei tessuti superficiali. Se alcuni radioterapisti (soprattutto i dermatologi) preferivano quindi dosi minime per lunghi periodi, al fine di minimizzare tali reazioni, un'altra corrente di pensiero, assumendo fossero che gli effetti immediati quelli realmente importanti, preferiva l'erogazione della massima quantità di radiazioni nella minore unità di tempo. Non c'era ovviamente possibilità alcuna di misurare sia la dose che gli effetti attesi: nel 1902 Holznecht di Vienna introduceva la sua "pastiglia radiometrica", embrione del sistema a banda di celluloidi che nel 1910 gli consentiva di definire una "dose epilatoria" (quella in cui la banda virava al colore più scuro se posta a metà strada fra la sorgente e la zona irradiata) (Quimby E.H., 1945). L'unica alternativa a questa valutazione evidentemente soggettiva ed imprecisa era ancora più soggettiva: l'os-

servazione diretta degli effetti delle radiazioni sulla cute, con la definizione della cosiddetta “dose di eritema”, ovviamente variabile da sorgente a sorgente e da soggetto a soggetto. Non sorprende più di tanto quindi la frequenza in quegli anni di massive necrosi dei tessuti molli, dell'osso o delle cartilagini in pazienti trattati per tumori della testa e del collo; si aggiunga a ciò che a causa della scarsa penetranza delle radiazioni utilizzabili probabilmente solo i tessuti superficiali ricevevano dosi tumoricide, con l'ovvio (all'occhio moderno) risultato di una grande frequenza di risoluzioni apparenti alle quali conseguiva una rapida recidiva, soprattutto nei tumori profondi come quelli laringei. Dopo l'entusiasmo iniziale, nel 1910 un crescente sentimento di disillusione circondava la nuova modalità terapeutica.

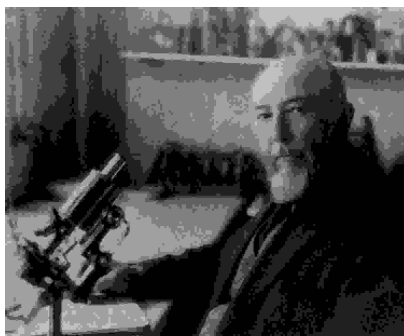


La maniera di aggirare le limitazioni del trattamento esterno era a questo punto quella di porre la sorgente radioattiva direttamente nel tumore, sia esponendo chirurgicamente la lesione, sia inserendo la sorgente in una cavità naturale del corpo. L'utilizzo a questi fini di sorgenti naturali di radioattività iniziò praticamente subito dopo la scoperta delle caratteristiche del radio effettuata dai Curie nel 1898. Gli effetti biologici dell'esposizione al radio furono scoperti involontariamente da **Becquerel** nel 1901, quando lui, dimenticato un tubo di radio nella tasca del camice

per alcune ore, notò dopo 14 giorni la comparsa di una reazione sulla pelle sottostante. Furono però **Marie e Pierre Curie** ad arguire il possibile valore curativo del fenomeno: nonostante le ridottissime quantità di radio disponibili, vennero tentate terapie con il radio a Parigi nel 1901, negli Stati Uniti nel 1903 ed in Inghilterra, Germania e Russia nel 1904. Gli applicatori usati nei cancri della testa e del collo consistevano in tubi contenenti circa 25 mg. di sali di radio che venivano introdotti attraverso la bocca o sepolti nel tumore (come aveva suggerito Alexander Graham Bell nel 1903 (Sowers Z.T., 1903). Il migliore di questi applicatori fu per molti anni il “tubo di Dominci”, ideato da Henry Dominici a Parigi nel 1908: il radio era racchiuso nel platino il quale, filtrando una buona quota delle radiazioni a bassa energia, riduceva drasticamen-



te gli effetti collaterali. Stevenson, nel 1914, poneva i fondamenti della moderna terapia interstiziale ideando il metodo di sigillare le “emanazioni di radio”, il gas radon, in fini tubi capillari, consentendo così un’equa distribuzione della dose. I migliori risultati furono in quelli anni ottenuti sui tumori della lingua, del cavo orale e della tonsilla (Lederman M., 1895-1939).



Furono però gli studi di **Regaud** del Radium Institute di Parigi ad aprire la via alla moderna terapia radiante: egli scoprì come fosse impossibile sterilizzare con una singola dose i testicoli di un coniglio senza causare un’estesa distruzione tissutale, cosa che invece accadeva senza danno ai tessuti se la dose era sufficientemente frazionata. Henri Coutard iniziò quindi a trattare con queste basi i tumori della testa e del collo con dosi frazionate

di raggi X nel 1919. I tumori della faringe e della laringe furono difatti i primi tumori profondi ad essere trattati con irradiazione esterna frazionata: le macchine usate erano così poco potenti da costringere a sedute che potevano durare da 50 minuti fino a 4 ore al giorno per 3 - 4 settimane: i migliori risultati erano ottenuti, nel caso dei cancri della laringe, in 15-21 giorni. Il dosaggio era piuttosto empirico: Coutard usava primitivi dosimetri colorimetrici e monometrici, ma la sua principale guida all’identificazione del corretto dosaggio era essenzialmente l’osservazione della reazione tissutale del paziente.



Irradiazione secondo Choul 1938.

Egli fece di questa osservazione quasi un'arte, arrivando a descrivere un pattern di reazioni che egli riteneva necessario prerequisito alla cura. Gli effetti collaterali erano frequenti ed importanti: per esempio di otto pazienti trattati per cancro dell'ipofaringe nel 1932 e '33, quattro erano vivi dopo 5 anni: di questi tre dimostravano grave dermosclerosi ed uno necessitò di tracheostomia permanente. Tutti e quattro morirono per recidiva nel periodo fra sei e dieci anni dal primo trattamento (Lenz M., 1973). Le tecniche di Coutard furono comunque estensivamente applicate negli anni '30 da sempre più numerosi terapisti in Europa e negli Stati Uniti. Coutard terminò la sua carriera a Colorado Springs, negli Stati Uniti: egli aveva curato per un cancro alla laringe un magnate delle miniere, Spencer Penrose, quando era ancora a Parigi. Nel 1937 Penrose sviluppò un cancro dell'esofago per curare il quale acquistò un'unità radioterapica da 400 kEv della General Electric e contattò Coutard, a quel tempo a Chicago. Alla morte di Penrose la moglie, ricca e senza figli, donò la macchina ed una nuova ala all'Ospedale delle Sorelle della Carità. A dirigere le ricerche della nuova Penrose Tumor Clinic venne chiamato nel 1941 Coutard. Egli rimase qui fino ai 73 anni quando tornò in Francia per morire qui nel 1950.

L'idea di associare all'irradiazione del tumore anche quella dei linfonodi cervicali al fine di sradicare la malattia subclinica risale agli anni '20. Douglas Quick, al Memorial Hospital e Widmann a Philadelphia disponevano di ampie casistiche già nei primi anni '30. I risultati erano in genere deludenti, come già notava Cade di Londra nel suo classico "Malignant disease and its treatment by Radium" (Cade S., 1949). Ciò va probabilmente attribuito alla scarsa potenza dei macchinari disponibili (l'irradiazione X ad "alto voltaggio" era a quei tempi di 200 kV!) ed al fatto che venivano irradiati solo i linfonodi mediocervicali, tralasciando del tutto i subdigastrici ed i sottomandibolari.

Il nuovo entusiasmo scemò negli anni '40, quando iniziarono ad essere evidenti gli effetti a lungo termine delle irradiazioni. Anche il grande Hayes-Martin, acceso propugnatore fin dagli anni '30 della radioterapia si sentiva



Infissione interstiziale di ¹⁹² Ir in metastasi laterocervicali.



nel '48 costretto a ritornare alla chirurgia radicale (MacComb W.S., 1978). Dopo la I guerra mondiale si incominciò a trattare i tumori del capo-collo con la Curie Terapia. Il radium viene utilizzato in vari modi: posizionamento di aghi di Radium, associazione di radiazioni Alfa e Beta, intubazioni endolarin-gea. L'utilizzo del Radium nei tumori del capo-collo non era ben codificata. Attualmente il trattamento interstiziale con sorgenti Gamma ha il grande vantaggio di consentire la possibilità di dosi elevate di Rad, con minor danno dei tessuti sani. Gli isotopi radioattivi maggiormente usati sono ¹⁹⁸

Au, ¹⁹² Ir, ²²² Rn, ¹⁷² Ta. Bisognerà attendere gli anni '50 per la nuova svolta tecnica.

La possibilità di disporre sin dall'immediato dopoguerra di grandi quantità di Cobalto-60 prodotto nei nuovi reattori nucleari dava inizio all'era del supervoltaggio in radioterapia: finalmente alte dosi di radiazioni raggiungevano la giusta profondità con minimizzazione degli effetti collaterali. Le prime unità di telecobalto-terapia furono attivate nel 1951 in Canada e negli Stati Uniti. I primi acceleratori apparivano nei tardi anni '40 mentre alla fine degli anni '50 erano già in funzione alcuni **betatroni** e i qualche acceleratore lineare (il primo a Stanford). L'utilizzo degli elettroni appare in modalità sperimentale negli anni '50 ma è solo alla fine degli anni '70 che tale metodica entra nell'uso clinico. E' Gilbert Fletcher ad avere il merito della sistematizzazione del moderno trattamento radioterapico dei tumori della testa e del collo.



Belatrone 31 Mev della Brown Bover.



Acceleratore lineare: Sagittarie della C.G.R. 1970.

Cormack e Hounsfield si dividono nel 1979 il Nobel per la medicina per il loro contributo alla realizzazione della Tomografia Computerizzata. La prima macchina di Hounsfield usava una sorgente a raggi gamma, impiegava 9 giorni a scannerizzare un oggetto e altre 5 ore per l'elaborazione dell'immagine. Già nel 1976, però, sono possibili accurate indagini TC della testa e del collo, anche per l'utilizzo del contrasto iodato; la ricostruzione tridimensionale appare nei tardi anni '80. L'utilizzo clinico della Risonanza magnetica, effettivamente sviluppata solo 5 anni dopo la TC, data invece ai primi anni '90: è l'ultima rivoluzione della diagnosi strumentale dei tumori della testa e del collo.

Il suo grande contributo risiede soprattutto nella applicazione sistematica dello "shrinking field" (l'irradiazione a dosi più basse delle aree circostanti il tumore) e nell'aver individuato il concetto della complementarità della chirurgia e della radioterapia: l'irradiazione diventa metodica d'elezione anche nel trattamento del cancro piccolo o microscopico (tipico quello della corda vocale), consente una chirurgia più conservativa con grande vantaggio per la qualità di vita del paziente e non è più solo metodica di palliazione o di rattrapage (Fletcher G.H., 1977; 1988).



Ex voto "paziente guarito dal cancro con Cobaltoterapia", 1955 Madonna.



Immagine in 3D con sezione tomografica computerizzata del distretto testa-collo.

CHEMIOTERAPIA E IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

La chemioterapia dei tumori della testa e del collo potrebbe iniziare, in senso metaforico, per opera dei sacerdoti di Amon, come è stato rinvenuto nel papiro di Ebers.



Dipinto murale egiziano ritraente terapie mediche.

Normalmente raccomandano per la cura dei tumori la chirurgia, qualora non era possibile usano alcuni rimedi quali datteri freschi, fango e pietre di fiume, canna d'India. La scuola metodica di medicina romana, il cui fondatore fu Asclepio, consigliava per il trattamento delle ulcere non guaribili, oltre alla chirurgia, l'uso di sali di rame e piombo, zolfo e paste arseniacali. Galeno usava la Plumeria (pianta purgativa) e la tintura sacra che conteneva l'elleboro nero per svuotare la bile nera, localmente succo di more e succo di zinco.

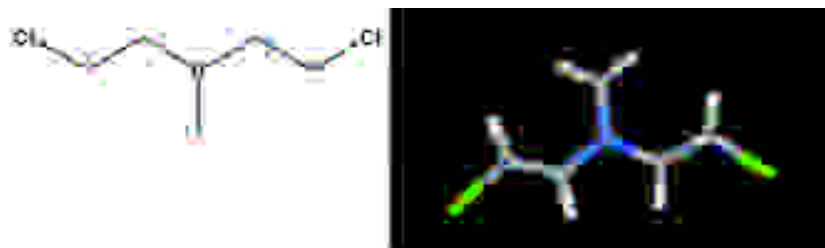
Fabrizio D'Acquapendente, allievo di Fallopio, evacuava l'antrabile tumorale mediante l'uso di sanguisughe e l'applicazione di medicamenti evaquativi.

Fondatore della moderna chemioterapia fu Paul Ehrlich (1854-1915), il quale partendo dalla formula chimica di alcune sostanze colorate, trovò nel 1910 il composto "606" o Salvarsan, un arsenobenzolo attivo contro la spirocheta della sifilide. Seguì nel 1935 la scoperta dei sulfamidici per opera di Gherardo Domagk e così la chemioterapia fu estesa a una vastissima gamma di infezioni ed anche per la cura medica dei tumori. Paul Ehrlich, padre dell'immunologia con i suoi lavori sulla sperimentazione "in vivo" di farmaci antibiotici su ceppi selezionati di roditori consentì a George Clowes, a Buffalo (New York) di selezionare ceppi "inbred" con tumori trapiantati che costituirono i primi modelli animali su cui testare potenziali farmaci antitumorali.



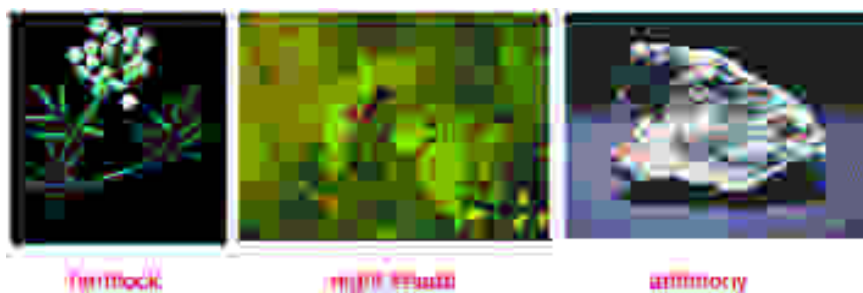
Farmaci chemioterapici sperimentati per il trattamento inerente le differenze tra cellule normali e tumorali.

La prima classe di farmaci antitumorali ad essere identificata fu quella degli agenti alchilanti. Originalmente sottoprodotti del segretissimo programma dell'Esercito degli Stati Uniti per lo sviluppo di gas per uso bellico, gli agenti alchilanti attirarono l'attenzione del mondo scientifico quando si notò che l'esposizione dei militari alle mostarde azotate durante la I Guerra Mondiale era in grado di causare ipoplasia linfoide e midollare. Tale osservazione condusse all'uso diretto di queste sostanze nelle malattie proliferative del sangue e nel morbo di Hodgkin già nel 1943 presso lo Yale Cancer Center: a causa della segretezza dell'agente chemioterapico impiegato, i risultati di queste esperienze furono pubblicati solo nel 1946. (De Vita V.T., 1978). A partire dagli studi sugli analoghi dell'acido folico nelle malattie linfoproliferative di Sidney Farber, i progressi furono rapidi, almeno nel campo dei tumori non solidi.



Formula della prima mostarda azotata (Mecholethamine).

Per quanto attiene più precisamente ai tumori squamosi della testa e del collo, la chemioterapia venne testata e utilizzata in primo luogo per il trattamento della malattia ricorrente e metastatica. I primi trial in “single-agent” datano agli anni '60 e interessando il metotrexate ed i suoi analoghi. La bleomicina, il cisplatino, il carboplatino, il 5-fluorouracile, il paclitaxel, gli alcaloidi della vinca vennero testati successivamente, sia da soli che in associazione (Al-Saraaf M., 1987).



Nel 1976 Richmond apriva la strada alla moderna terapia integrata dimostrando l'effetto radiosensibilizzante del cisplatino, confermato da Douple due anni dopo sui tumori della mammella.

A partire dagli anni '80 furono eseguiti numerosi trial di fase II che utilizzavano protocolli multiagente in genere basati sul cisplatino (Khattab J., 1999). La sopravvivenza mediana dei pazienti con ricorrenza di carcinoma squamoso della testa e del collo è di 6 mesi e la quota di sopravvivenza ad un anno è del 20%: tali percentuali non sono modificate dalla chemioterapia.

D'altro canto il fatto che il trattamento del cancro localmente avanzato della laringe e della laringe richiedesse frequentemente la laringectomia totale attirò presto l'attenzione dei ricercatori soprattutto per quanto attiene la possibilità della conservazione morfofunzionale dell'organo. Fino dai primi anni '80 vennero quindi identificate due strategie non chirurgiche quali alternative alla laringectomia: la chemioterapia induttiva seguita dalla radioterapia e la chemioradioterapia. Le tecniche chemioradioterapiche con vari protocolli sono in uso oramai da oltre vent'anni per il trattamento dei tumori non resecabili delle vie aerodigestive: tali tecniche consentono in genere un buon controllo locale senza però influenzare la sopravvivenza (Dreyfuss A.L., et al. 1990; Colevas A.D. et al. 1999). Numerosi protocolli chemioradioterapici, in genere multiagente basati sul cisplatino sono stati invece testati nelle ultime due decadi anche per tumori laringei resecabili stadio III e IV e per cancri dell'ipofaringe di stadio II, III e IV (Posner M.R. et al. 1999;).

Il primo trial randomizzato che usava la chemioterapia come agente induttivo al fine della preservazione d'organo è del 1985. Il concetto di induzione chemioterapica si basava su due fatti principali: in primo luogo la possibilità di ottenere spettacolari quote di risposta alla terapia con cisplatino/5 fluorouracile, con quote di guarigione clinica comprese fra il 30 e il 50 %; in secondo luogo la risposta alla chemioterapia era generalmente predittiva della radiosensibilità.

Nel 1991 Wolf condusse uno studio prospettico su 332 pazienti sulla preservazione laringea "CT-RT versus Ch.": la sopravvivenza media a due anni è stata per entrambi i gruppi del 68%, ma nel braccio CT-RT sono state nettamente maggiori le recidive locali, mentre furono minori le metastasi a distanza; però con una percentuale di preservazione d'organo che raggiunse il 64%. Nello stesso anno il Veterans Affaire Laryngeal Cancer Study Group condusse uno studio prospettico "CT+RT versus Ch +RT"; a quattro anni il 66% dei pazienti vivi del braccio A (CT+RT) avevano conservato la laringe.



A partire da tale data si sono susseguiti altri trial, come quello dell'EORTC (Jaulley C. et al., 1999) e quello del Group d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (Depondt J. Et al. 1999). La metanalisi di questi studi dimostra che, se la sopravvivenza non è influenzata, la funzione laringea può però essere conservata nella metà dei casi.

Nello studio dell'EORTC del 1996 sul trattamento del cancro ipofaringeo con CT+RT versus Ch. +RT si dimostrava che il 49% dei pz vivi a tre anni nel braccio A (CT+RT) aveva conservato la laringe, non erano portatori di tracheostoma a permanenza o di sonde per l'alimentazione ed erano clinicamente "NED".

Tali studi individuano un ruolo per la chemioterapia induttiva seguita da radioterapia quale alternativa non chirurgica nel trattamento dei tumori laringei ed ipofaringei di stadio localmente avanzato: ovviamente questo è realizzabile dove sia possibile un approccio multidisciplinare integrato fra oncologo medico, radioterapista e chirurgo.

Bibliografia

1. ABSOLON KB, KESHISHIAN J: First laryngectomy for cancer as performed by Theodor Billroth on December 31, 1873: a hundred anniversary. *Rev. Surg.* 1974; 31, 65-70.
2. AKERNECHT EH: Rudolf Virchow doctor, statesman, anthropologist. Madison, University of Wisconsin Press, 1953; 98-105.
3. AKERNECHT EH: Primitive surgery. In: Brotherwell D, Sadison AT Eds *Diseases in antiquity: a survey of diseases, injuries and surgery of early populations.* 1967. 635-650.
4. AL-SARAAF M: Chemotherapeutic management of head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1987; 6, 191.
5. BAKAMJIAN VY. A two stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast Reconstr. Surg.* 1965; 36: 173.
6. BECK C: Roentgen ray diagnosis and therapy. New York, D Appleton, 1904; 390.
7. BROTHERWELL D: The evidence of neoplasm. In: Brotherwell D, Sadison AT Eds *Diseases in antiquity: a survey of diseases, injuries and surgery of early populations.* 1967; 320-340.
8. BROWN AJ: Old masterpieces in surgery: the plastic surgery of Tagliacozzi. *Surg. Gynecol. Obstet* 1925; 39: 518-9.
9. BROWN AJ: Old masterpieces in surgery: the Pentateuch and operations of surgery by Hieronimus Fabricius of Acupendente. *Surg. Gynecol. Obstet* 1925; 39: 842-3.
10. BUTTERFIELD WC: Tumor treatment, 3000 bC. *Surgery* 1966; 60: 476-9.
11. BUTLIN HT. *Operative Treatment of Malignant Disease.* Philadelphia: Blakistone; 1987.
12. BUTLIN HT. *Disease of the Tongue.* London/New York/Melburne: Cassels and Co.; 1985.
13. CADE S: *Malignant disease and its treatment by radium*, Ed. 2 vol. 2 Baltimore, Williams and Wilkins, 1949: 153-183.
14. CASE JT: History of radiation therapy. In: Bushke F *Progression in radiation therapy*, vol 1. New York, Grune & Stratton 1958; 13-41.
15. CHRIST JE: A historical perspective on the floor of the mouth. *Surg. Gynecol. Obstet* 1979; 149:745-50.
16. CLERF LH: Manuel Garcia's contribution to laryngology. *Bull. NY Acad., Med.* 1956; 32:603-11.
17. COLEVAS AD, BUSSE PM, NORRIS CM: Phase II trial of doxorubicin, cisplatin, fluorouracil and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3503.
18. CRILE GEORGE., CRILE GRACE, ed. *George Crile: An Autobiography.* Philadelphia: Lippincott; 1947.
19. DEPONDY J, GEHANNO P, MARTIN M et al: Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin/5-fluorouracil in head and neck cancer. *Oncology* 1999; 50 (suppl): 23.
20. DE VITA VT: The evolution of therapeutic research in cancer. *N. Engl. J. Med.* 1978, 298:907.

21. DOBSON LC: A case of carcinoma of the larynx treated by x-ray and high frequency currents. *West London Med. J.* 1904; 9: 46-9.
22. DONEGAN WL: An early history of total laryngectomy. *Surgery* 1965; 57: 902-5.
23. DREYFUSS AL, CLARCK GR, WRIGHT GE, et al: Continuous infusion high-dose leucovorin with 5-fluorouracil and cisplatin for untreated stage-4 carcinoma of head and neck. *Am. Intern. Med.* 1990, 112:667.
24. FLETCHER GH: The evolution of the basic concept underlying the practice of radiotherapy from 1949 to 1977. *Erskine Memorial Lecture, 1977. Radiology*, 1978; 127: 3-19.
25. GERLINGS PG: Laryngeal carcinoma - some considerations with reference to the illness of Emperor Frederick III. *Ear Nose Throat Monthly* 1968; 47: 566-71.
26. HAGENSEN CD: An exhibit of important books, papers and memorabilia illustrating the evolution of knowledge of cancer. *Am. J. Cancer* 1933; 18: 42-126.
27. HOGES PC: The life and the times of Emil Grubbè. Chicago, University of Chicago Press, 1964:21-24.
28. JAULLERY C, RODRIGUEZ J, BRUNIN F et al: Induction therapy in advanced head and neck tumors: result of two randomised trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 23:483.
29. KHATTAB J, URBAN SG: Chemotherapy of head and neck cancer: overview of newer agents. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1999; 13: 753.
30. KOCHER T, STILLES HJ, PAUL CB: trans. Text-book of Operative Surgery. 3rd English ed. From the 5th German ed. London: Adam and Charles Black/New York: McMillan (American agent); 1911.
31. LEAKEY LSB: The Stone Age races of Kenya, Ed 2. Oossterouth NB, the Netherlands Anthropological Publications, 1970: 19-20, plates II-V.
32. LEDERMAN M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7. 639-48.
33. LENZ M: The early workers in clinical radiotherapy of cancer at the Radium Institute at the Curie Foundation, Paris, France. *Cancer* 1973; 32:519-23.
34. LONG E.: A history of pathology. New York, Dover Publications, 1965; 23,124: 128-129.
35. LUCENTE FE: The impact of otolaryngology on the world history. *Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1973; 77: 424-428.
36. LUND FB: Hippocratic surgery. *Ann. Surg.* 1935; 102: 531-547.
37. MALT RA. W. TROTTER. N. *Engl. J. Med.* 1957; 257: 933-935.
38. MacCOMB WS. A biographical treatise of dr Hayes Martin. *Am. J. Surg.* 1978; 42: 76-77.
39. McINNIS WD, EGAN W, AUST JB: The management of carcinoma of the larynx in a prominent patient, or did Morell McKenzie really caused World War I? *Am. J. Surg.* 140; 703-716.
40. MARTIN HE: The history of lingual cancer. *Am. J. Surg.* 1940; 48: 703-716.
41. METTLER CC: History of medicine. Philadelphia, P. Blakiston, 1947: 890-898, 1060, 1066-1067.
42. POSNER MR, GLISSON AB, AL-SARAAF M: A multicenter phase II study of induction chemotherapy with taxotere, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) for treatment of local advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18:349a.

43. QUIMBY EH: The history of dosimetry in roentgen therapy. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. 1945; 54: 688-703.
44. REICHBORN-KJENNERUD I: The School of Salerno and surgery in the north during the saga era. Tjomsland A, trans Ann. Med. Hist. 1937; 9: 321-337.
45. ROBERTS AC: Facial reconstruction by prosthetic means. Br. J. Oral Surg. 1966; 4:157-182.
46. SCHEPPEGRELL W: A case of cancer of larynx cure by X-rays. N.Y. Med. J. 1902; 76:984-986.
47. SIGERIST HE: The historical development of the pathology and therapy of cancer. Bull N.Y. Acad. Med. 1932; 8: 642-653.
48. SOWERS ZT: The uses of radium. Am. Med. 1903; 6: 261
49. TROTTER W: Principles and technique of the operative treatment of malignant disease of the mouth and pharynx. Lancet 1913; 1:1075-1081.
50. TROTTER W: A method of lateral pharyngotomy for the exposure of large growths in the epilaryngeal region. J. Laryngol. Rhinol. Otol. 1920; 35:289-295.
51. VEITH I: The surgical of ancient India: Sushruta Surgery 1961; 49: 564-568.
52. WALSH J: Galen's writings and influences inspiring them. Part IV. Ann. Med. Hist. 1937; 9: 34-61.
53. WEBSTER J. In memoriam: Vilray Papin Blair, 1871-1955. Plast. Reconstr. Surg. 1956; 18:83.
54. WHICKER JH, DEVINE KD. Wilfred Batten Lewis Trotter, 1872-1939: his legacy to pharyngeal surgeons. Arch, Otolaryngol. 1973; 97: 423-425.
55. ZIMMERMANN LM, VEITH I: Great ideas in the history of surgery. Baltimore, Williams and Wilkins, 1961: 56-89.

CHEMIO E RADIOTERAPIA NEI TUMORI LARINGEI ED IPOFARINGEI: REVISIONE DELLA LETTERATURA

L. LICITRA E A BIFFI

Oncologia Medica Dipartimento Testa & Collo. Istituto Nazionale Tumori, Milano

La prognosi dei pazienti con un carcinoma avanzato della testa e collo è in genere sfavorevole e la malattia è associata ad importante morbidità.

Il trattamento tradizionale per questo tipo di tumore è stato per molto tempo di tipo chirurgico e/o radioterapico. Con un trattamento integrato di chirurgia e radioterapia circa il 50% dei pazienti con malattia avanzata presenta una recidiva prima di due anni. La maggior parte di queste sono recidive locali e solo una minoranza dei pazienti colpiti sopravvive.

Nell'ambito dei tentativi di migliorare la prognosi dei pazienti con tumore testa e collo avanzata vi è stata l'introduzione della chemioterapia nel trattamento di queste neoplasie. A partire dagli anni 70 sono stati condotti molteplici studi a riguardo. Esistono studi che possono essere considerati pietre miliari nell'evoluzione del trattamento dei tumori laringei ed ipofaringei che commenteremo brevemente.

Il primo è quello di Jacobs et al¹ apparso su Cancer nel 1987. Si tratta di uno studio prospettico di fattibilità di un trattamento chemioterapico di induzione seguito da radioterapia definitiva. La principale osservazione di questo studio fu quella di determinare che i pazienti responsivi a chemioterapia potevano essere sottoposti alla sola radioterapia senza eseguire intervento chirurgico e soprattutto senza comprometterne la sopravvivenza. Lo studio determinò che pazienti responsivi alla radioterapia avevano una probabilità di rispondere a successiva radioterapia del 90 % circa, mentre i casi non responsivi del 5%. Questa osservazione aprì sostanzialmente la strada agli studi di preservazione d'organo.

Nel 1991 venne pubblicato un lavoro prospettico randomizzato in cui veniva comparato il trattamento con chemioterapia e radioterapia versus chirurgia e radioterapia nei pazienti con carcinoma avanzato della laringe². Vennero arruolati 332 pazienti trattati con tre cicli di chemioterapia (cisplatino + 5 fluorouracile) eventualmente seguiti da radioterapia, nei casi responsivi oppure chirurgia seguita radioterapia.

Dopo tre cicli di terapia medica si osservarono 31% di remissioni complete e 54% di remissioni parziali e dopo un follow up di circa tre anni la sopravvivenza dei pazienti per entrambi i bracci risultò sovrapponibile (68%). La laringe fu preservata nel 64%, mentre il 36% necessitò di laringectomia totale. Questi risultati prospettarono un nuovo ruolo per la chemioterapia nel trattamento dei carcinomi avanzati della laringe poiché dimostrarono che una chemioterapia di induzione seguita da terapia radiante locoregionale era efficace quanto una chirurgia demolitiva senza compromettere la sopravvivenza. E' importante notare che in questo caso la chemioterapia non è in grado di modificare la sopravvivenza dei pazienti. Essa avrebbe quindi solo una capacità selezionante del paziente radioresponsivo, e quindi potenzialmente radiocurabile.

Discorso analogo si può fare per il carcinoma dell'ipofaringe. Fino a qualche anno fa la chirurgia demolitiva, quando fattibile, seguita eventualmente da radioterapia costituiva il trattamento standard per il carcinoma dell'ipofaringe. Uno studio prospettico di fase III fu condotto dal 1990 dall'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) per comparare il trattamento chemioterapia di induzione seguita da radioterapia nei pazienti che rispondevano alla chemioterapia o chirurgia in quelli che non rispondevano versus trattamento convenzionale di laringectomia con faringectomia parziale, svuotamento laterocervicale e radioterapia complementare³. Furono arruolati 202 pazienti. La percentuale dei fallimenti della terapia fu sovrapponibile nel braccio della chemioterapia di induzione (12% malattia locale, 19% diffusione locale, 16% secondi primitivi) rispetto a quello della terapia tradizionale (17% malattia locale, 23% diffusione locale, 13% secondi primitivi). Vi fu una riduzione di metastasi a distanza nei casi trattati con chemioterapia di induzione (25% vs 36%). A 3 anni si osservò la stessa probabilità di sopravvivenza con un 42% di "laringi preservate" a 3 anni. Questo studio confermò che la chemioterapia di induzione non è in grado di modificare la sopravvivenza dei pazienti, ma avrebbe il ruolo di selezionare il paziente radioresponsivo. Considerata, in particolare, la prognosi di questi casi sembra in effetti doveroso porsi il problema della qualità di vita in termini di minore aggressività chirurgica ove possibile. Poiché i dati sperimentali mostravano un effetto sinergico tra radio e chemioterapia diversi studi sono stati condotti in questa direzione. L'obiettivo era di migliorare il controllo locale di malattia ed attraverso questo la sopravvivenza.

A questo proposito va menzionato un lavoro italiano del 1992 di Merlano et al che dimostrò che l'utilizzo della chemioterapia alternata alla radioterapia aumenta la sopravvivenza media e raddoppia la percentuale di sopravvivenza a tre anni nei pazienti con carcinoma avanzato a cellule squamose

rispetto alla sola radioterapia⁴. Questi dati furono poi confermati da molteplici lavori successivi. All'associazione chemioradiante sono però legati maggiori effetti collaterali prevalentemente dovuti a una maggiore tossicità locale, mentre è ancora da dimostrare se vi sia anche un aumento delle sequele tardive.

A tale riguardo è da citare la metanalisi più recente⁵. In questo studio sono stati considerati i dati di tutti gli studi randomizzati pubblicati dal 1965 al 1993. In conclusione si è osservato un miglioramento statisticamente significativo (8%) sulla sopravvivenza solo quando la chemioterapia è stata aggiunta in modo concomitante alla radioterapia esclusiva, eventualmente seguita da chirurgia di salvataggio.

Per quanto riguarda l'associazione chemioradiante nel tumore avanzato della laringe questa è stata oggetto di uno studio randomizzato condotto dall'RTOG pubblicato l'anno scorso al momento solo sotto forma di abstract⁶. Questo studio, che segue concettualmente quello precedente del VA ha confrontato la radioterapia esclusiva con la chemioterapia e radioterapia sequenziali e radioterapia concomitante a chemioterapia. Il follow up è ancora breve, e i risultati preliminari possono essere così riassunti: la sopravvivenza dei pazienti trattati con chemioterapia non è diversa rispetto a quella dei pazienti trattati con radioterapia esclusiva. Non vi è differenza di sopravvivenza tra i pazienti trattati con chemioterapia sequenziale o concomitante. La probabilità di mantenere la laringe è superiore nel braccio con chemio e radioterapia concomitante sia rispetto al trattamento sequenziale che al trattamento radiante esclusivo. Questi dati, seppur ancora preliminari, inducono qualche commento⁷. In relazione alla preservazione d'organo è ancora troppo presto per definire il trattamento combinato chemioradiante un nuovo standard di trattamento poiché potrebbero ancora verificarsi recidive locali tardive che inficerebbero i risultati preliminari di cui si dispone attualmente. Il dato più significativo è che non vi è stato un miglioramento di sopravvivenza con il trattamento chemioterapico sia concomitante che sequenziale rispetto al trattamento radioterapico esclusivo. Questo dato contrasterebbe con quanto emerso dalla letteratura sinora, considerando in particolare anche i lavori pubblicati dopo quelli presi in considerazione già dalla metanalisi citata, in cui vi sarebbe un miglioramento della sopravvivenza in presenza di combinazione concomitante chemioradiante.

Il terzo aspetto è il ruolo della chirurgia di salvataggio che si rende necessaria in circa il 30% dei casi trattati con chemio e radioterapia restando quindi uno dei trattamenti fondamentali all'interno dei trattamenti integrati.

Bibliografia

1. Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, Kohler M, Fee WE. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. *Cancer*, 1987; 60:1178-83.
 2. VA Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690
 3. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899
 4. Merlano M, Vitale V, Rosso R et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992; 327: 1115-1121
 5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe' L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000, 355: 949-955
 6. Forastiere A, Berkey B, Maor M et al. Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, intergroup trial R91-11. *ASCO*, 2001; 20: 2a
 7. Wolf G. Commentary: Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concurrent chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy. Intergroup trial R91-11. *J Clin Oncol*, 2001: 18s. 28s-31s.
-
-

CHEMIO E RADIORAPIA NEI TUMORI LARINGEI ED IPOFARINGEI: INDICAZIONI CLINICHE E PUNTI CRITICI

C. GRANDI

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale S. Chiara, Trento

E' indubbio che i risultati dei due trial randomizzati condotti dal Veterans Affairs Department (VA) e dall' EORTC (European Organization for research and Treatment of Cancer) hanno rappresentato una svolta nel trattamento del carcinoma avanzato della laringe e dell'ipofaringe. I due studi hanno infatti documentato una sostanziale equivalenza di risultati, in termini di sopravvivenza a 5 anni, fra quella che veniva considerata la terapia standard nella maggior parte dei centri specializzati, e cioè la chirurgia demolitiva seguita dalla radioterapia, con un approccio conservativo non chirurgico, rappresentato da una chemioterapia di induzione, seguita, nei casi con buona regressione della malattia, da un trattamento radiante esclusivo (1, 2).

Quello che però potrebbe sembrare a prima vista un dato conclusivo e di semplice applicazione nella pratica clinica, è stato in realtà solo uno primo importante passo verso un nuovo approccio terapeutico, che ha però aperto una serie di altre problematiche. La questione può essere affrontata sotto vari aspetti, molti dei quali hanno notevole rilevanza nella pratica clinica corrente.

Innanzitutto, occorre tener presente la sostanziale differenza tra la popolazione dei pazienti con carcinomi della laringe e quella con carcinomi dell'ipofaringe. Tutte e due le sedi sono accomunate dalla necessità, per le forme neoplastiche avanzate, di ricorrere ad una chirurgia demolitiva comportante una tracheostomia definitiva, ma le probabilità di guarigione dei pazienti con un cancro della laringe avanzato sono mediamente riportate intorno al 50%-60%, mentre per i casi con carcinoma dell'ipofaringe si collocano intorno al 30%. Inoltre, per i tumori della laringe, sono disponibili e si sono ampiamente diffuse negli ultimi anni, di tecniche chirurgiche conservative che permettono di mantenere una sufficiente funzione laringea e di evitare la tracheotomia definitiva. Procedure conservative per tumori dell'ipofa-

ringe di categoria superiore al T2 sono solo raramente proponibili. L'assenza di una barriera naturale come la cartilagine tiroidea e la spiccata tendenza alla diffusione per via sottomucosa e linfatica, rendono ragione di queste differenze.

Vi sono poi vari punti ancora in attesa di una migliore definizione.

Eterogeneità della popolazione.

Considerando criticamente i risultati dei due studi sopraccitati, bisogna osservare che essi derivano dall'analisi globale di casistiche piuttosto eterogenee: il fatto che non si sia riusciti a dimostrare una differenza in sopravvivenza, pur con uno studio di potenza adeguata, non garantisce che non ci possano essere differenze tra subset di pazienti più omogenei, per esempio per stadiazione di malattia. Una delle critiche sollevate è stata infatti che ambedue gli studi presentano una discreta percentuale di pazienti con tumori primitivi piuttosto piccoli (T2), quando è noto il rapporto fra volume della neoplasia e radioresponsività (3-5). Inoltre, per quanto riguarda lo studio VA, sono state indifferentemente incluse tutte le sottosedi laringee (regione sopraglottica, glottica e sottoglottica), che hanno evoluzioni e prognosi sostanzialmente diverse. In un altro piccolo trial randomizzato condotto in Francia dal Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC), dove lo stesso schema terapeutico è stato applicato solo a neoplasie allo stadio T3 con corda fissa, la sopravvivenza a 2 anni dei pazienti trattati con chirurgia è risultata superiore (89% verso 69%). Lo studio peraltro, disegnato per includere 300 casi, è stato chiuso dopo 3 anni per inadeguato reclutamento e quindi è da considerarsi inconclusivo (6).

Modalità di ripresa di malattia

Dai dati dello studio VA è emersa una diversa evoluzione della malattia nei due gruppi di trattamento con un minor rischio di riprese loco-regionali nei casi trattati con chirurgia e una riduzione (o per lo meno un ritardo di comparsa) di metastasi a distanza nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia (1). La logica conseguenza che verrebbe da trarne è quella di una propensione a trattare con chirurgia le forme glottiche e quelle senza linfonodi clinicamente patologici, che hanno un basso rischio di diffusione a distanza e con chemio-radioterapia le forme sopraglottiche e quelle con linfonodi patologici, che hanno un maggior rischio di fuga a distanza. La maggior parte delle casistiche chirurgiche di centri specializzati riportano percentuali di controllo locale di malattia per tumori localmente avanzati (T3-T4) intorno al 90%, cosa che nessuna casistica radioterapia può riportare.

Selezione dei pazienti per il trattamento conservativo

La risposta alla chemioterapia è il fattore essenziale per decidere se procedere con il trattamento radiante o passare alla terapia chirurgica convenzionale. E' stato infatti ampiamente dimostrato, anche da innumerevoli studi non randomizzati, che una significativa riduzione del volume della neoplasia è altamente predittiva di una radiocurabilità della malattia, mentre una mancata risposta rende assai improbabile un successivo controllo locale con radioterapia. Se però il dato va considerato affidabile per i due estremi della risposta, e cioè nei casi che ottengono una regressione completa (RC) e in quelli che non ottengono una riduzione del volume superiore al 50% (risposta parziale, RP), nella fascia intermedia delle risposte incomplete il valore della predittività è sicuramente più incerto. Bisogna inoltre tener conto della frequente difficoltà di misurare la riduzione di volume, specie per i tumori dell'ipofaringe, per la difficile differenziazione della componente flogistica ed edematosa, mal identificabili anche con i più sofisticati strumenti di imaging: di conseguenza la valutazione può risultare spesso imprecisa. Da questo punto di vista gli studi VA ed EORTC differiscono: nel primo infatti la condizione per il trattamento conservativo era il conseguimento di una RP, mentre nel secondo proseguivano alla radioterapia solo i casi con una RC. L'analisi dettagliata fatta sullo studio americano ha ben confermato la buona prognosi dei casi con una RC e specialmente di quelli con una RC documentata da accertamenti istologici (questo in linea con tutti dati della letteratura), ma ha anche mostrato come egualmente buona la prognosi dei pazienti operati per mancata risposta alla chemioterapia, evidenziando la prognosi peggiore dei casi con risposta incompleta e trattati con radioterapia (7). La buona prognosi dei casi operati dopo chemioterapia è confermata anche dallo studio francese (VA). Per il diverso criterio di selezione, circa l'80% dei pazienti con tumore della laringee non più del 50% dei pazienti con neoplasie ipofaringee risultano candidati al trattamento conservativo (1, 2, 8).

Nell'ottica di una semplice funzione di selezione dei casi favorevoli per la radioterapia, tre cicli di chemioterapia sono sicuramente uno strumento molto gravoso e costoso. Al momento però, per quanto siano stati indagati vari biomarkers (ploidia, p-53, patterns istologici, grading istologico), non è disponibile un altro fattore altrettanto affidabile.

Il trattamento delle adenopatie

Dall'analisi dei 46 casi con adenopatie N2 o N3 dello studio VA emerge che solo i casi con una RC sul collo dopo chemioterapia hanno buone possibilità di cura con la sola radioterapia. I pazienti con una risposta meno che completa hanno invece avuto una bassa probabilità di cura con elevato

rischio di fallimento per ripresa cervicale e scarse probabilità di recupero con successiva chirurgia (9). E' ormai generalmente accettato che tutti i pazienti con adenopatie cervicali che non vanno in RC dopo chemioterapia siano pertanto candidati a svuotamento cervicale, da eseguirsi prima o dopo la radioterapia (9,10).

Recupero chirurgico

La chirurgia di recupero ha un ruolo rilevante, in quanto è prevedibile che il 30%-40% dei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia per tumori avanzati faringo-laringei siano candicati ad un salvataggio chirurgico. Le percentuali di recupero sono però sostanzialmente diverse per i tumori laringei e per quelli ipofaringei. Nel primo caso infatti esse sono generalmente riportate intorno al 50%, mentre nel secondo, anche a prezzo di interventi molto demolitivi, non superano il 20% (11-13). Nella gran parte dei casi, specie per le neoplasie inizialmente avanzate, la chirurgia di recupero comporta comunque una laringectomia totale. Appare pertanto ragionevole la maggiore selezione proposta nei pazienti con neoplasie ipofaringee base alla regressione del tumore dopo la chemioterapia.

Chemio-radioterapia o chirurgia conservativa?

Per procedure chirurgiche conservative vengono comprese in questo termine tutte quelle procedure che permettono di mantenere un qualche residuo laringeo e una sufficiente funzione respiratoria, fonatoria e deglutitoria. Prevalentemente per i tumori laringei, sono disponibili una numerosa serie di opzioni, alcune delle quali possono trovare indicazione anche per neoplasie localmente avanzate. Le percentuali di controllo loco-regionale di tutte queste tecniche è generalmente riportato molto buono (14,15), ma il risultato funzionale di quelle indicate per i tumori più avanzati (laringectomie subtotali) è però sicuramente più scadente di quello ottenibile con un trattamento chemio-radioterapico: in questo caso però le probabilità di controllo loco-regionale della malattia sono inferiori e l'eventuale recupero chirurgico comporta molto spesso una laringectomia totale. Sorge pertanto un problema di scelta che mette in competizione una migliore funzione con un maggior rischio di chirurgia radicale, che può essere risolto solo con una scelta condivisa con il paziente.

Informazione del paziente

Da tutto quanto sopra esposto emerge chiaramente come una corretta informazione del paziente sia oggi molto più importante, ma anche molto più difficile, che in passato. Molto spesso infatti si tratta di dover confrontare diversi aspetti funzionali strettamente legati alla qualità di vita su cui solo la

persona interessata ha la possibilità e il diritto di decidere. Negli ultimi anni si sono moltiplicati gli studi di valutazione della qualità di vita in questi pazienti (16-18). Da questi studi è emerso che spesso la percezione del beneficio del trattamento e quella del rapporto fra preservazione della funzione e sopravvivenza sono spesso assai diverse fra medico e paziente. La perdita della voce naturale è generalmente valutato dalla maggior parte dei malati assai meno della presenza di un trachestoma definitivo (problema principale) e della presenza di difficoltà nella deglutizione. Il medico, piuttosto che cercare di influenzare il paziente nella scelta, dovrebbe cercare di fornire le maggiori e più chiare informazioni sia sulle probabilità di sopravvivenza che sulla funzione residua ai vari trattamenti, concordando poi la scelta finale con lo stesso paziente.

Da tutte queste considerazioni credo si possa concludere, d'accordo con Gregory Wolf e Jean Louis Lefebvre, che non esiste a tutt'oggi un goldstandard riguardo il trattamento delle neoplasie faringo-laringee avanzate. Oltre tutto si è recentemente concluso un importante studio randomizzato a tre bracci dell'RTOG confrontante la chemio-radioterapia sequenziale, la chemio-radioterapia concomitante e la radioterapia esclusiva, i cui risultati preliminari sono stati per ora solo pubblicati su abstract (19). Da questi dati risulterebbe un ulteriore vantaggio nelle probabilità della preservazione d'organo con il trattamento chemio-radioterapico concomitante: in assenza però dei dati completi e di un adeguato follow-up al momento è azzardato avanzare conclusioni.

In ogni modo, ai trattamenti chirurgici tradizionali si sono oggi sicuramente affiancati gli approcci non chirurgici finalizzati alla preservazione d'organo e quello con chemioterapia di induzione, come selezione dei casi favorevoli per la radioterapia, è sicuramente il più affidabile, perché testato da due solidi studi randomizzati. Resta però ancora da stabilire quale sia l'approccio migliore e se sia eventualmente applicabile a tutti i casi o solo a gruppi più selezionati. I trattamenti integrati chemio-radioterapici devono pertanto essere considerati ancora in fase di sviluppo e quindi sperimentali.

Ciò non toglie che, ad esclusione probabilmente dei pazienti portatori di neoplasie T4, tutti i casi in buone condizioni generali, portatori di neoplasie avanzate faringo-laringee e candidati a laringectomia totale dovrebbero essere per lo meno informati della possibilità di tentare un trattamento non chirurgico conservativo.

Bibliografia

1. VA Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899
3. Mendelhall W, Parsons J, Mancuso A, et al: Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2394-2402.
4. Freeman D, Mancuso A, Parsons J, et al: Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:485-490.
5. Mendelhall W, Parsons J, Mancuso A, et al: Radiotherapy for squamous carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck* 1996; 18:25-35.
6. Richard J, Sancho-Garnier H, Pessey J, et al: randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncology* 1998;34:224-228.
7. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT, et al. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preservation chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;8:1592-1599.
8. Leon X, Quer M, Orus C, Moran J, Recher K. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced pyriform sinus carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002 Jan;259(1):32-6
9. Wolf GT, Fisher SG. Effectiveness of salvage neck dissection for advanced regional metastases when induction chemotherapy and radiation are used for organ preservation. *Laryngoscope* 1992;102:934-9
10. Leon X, Quer M, Orus C, de Dios E, Recher K. Treatment of neck nodes after induction chemotherapy in patients with primary advanced tumours. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000 Nov;257(9):521-5
11. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, et al. Salvage laryngectomy for unsuccessful larynx preservation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:936,941
12. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced hypopharynx cancer. *Otolaryngol head neck Surg* 1994;111:31-37.
13. Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S. Salvage surgery after failure of non-surgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Dec;126(12):1473-7
14. Chevalier D, Laccourreye O, Brasnu D, Laccourreye H, Piquet JJ. Cricohyoidoepiglottopexy for glottic carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncologic results with 112 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997 May;106(5):364-9
15. de Vincentiis M, Minni A, Gallo A, Di Nardo A. Supracricoid partial laryngectomies: oncologic and functional results. : *Head Neck* 1998 Sep;20(6):504-9

16. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Sep;124(9):964-71
17. Terrell JE, Nanavati KA, Esclamado RM, Bishop JK, Bradford CR, Wolf GT. Head and neck cancer-specific quality of life: instrument validation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Oct;123(10):1125-32
18. DeSanto LW, Olsen KD, Perry WC, Rohe DE, Keith RL. Quality of life after surgical treatment of cancer of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995 Oct;104(10 Pt 1):763-9
19. Forastiere A, Berkey B, Maor M et al. Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone , intergroup trila R91-11. ASCO, 2001; 20: 2a



COMPLICANZE E SEQUELE DELLA RADIOTERAPIA

DR. GIULIANO MENALDO, DR. PAOLO AGOSTINI

PREMESSA

Nel 1885 Roentgen scoprì i raggi X e nel 1898 i Curie isolarono il radio. Solo dal 1920 però, nei maggiori centri europei ed americani, si iniziò ad utilizzare la terapia radiante nel trattamento delle neoplasie. Coutard e Regaud, della Fondazione Curie, riportarono risultati positivi nel trattamento di tumori ipofaringo-laringei (1). Essi notarono come questo trattamento provocasse la completa risoluzione della malattia.

Gli entusiasmi iniziali vennero però smorzati dalle eccessive complicanze dovute all'utilizzo di questa terapia.

Beclesse nel 1949 (2) riportò i risultati ottenuti da Coutard della Fondazione Curie. Dal 1932 al 1933 quattro pazienti ricevettero 7000 roentgen (R) in 16 giorni, 7500 R in 28 giorni, 8800 R in 34 giorni e 9100 R in 45 giorni. Tutti questi pazienti svilupparono una importante fibrosi della cute, dei tessuti sottocutanei e dei muscoli.

Un paziente necessitò di una tracheostomia permanente per ostruzione delle vie aeree, verosimilmente dovuto ad edema o necrosi della laringe.

Da allora comunque, sempre più la radioterapia ha assunto un ruolo importante nel trattamento delle neoplasie della testa collo.

Questo è stato reso possibile da una notevole evoluzione tecnologica della strumentazione e da una migliore conoscenza della biologia molecolare.

La "Tossicità" nel trattamento del cancro della testa e collo

La revisione di molti lavori selezionati evidenzia come manchi una chiara definizione del termine "tossicità" (3,4,5,6). Una varietà di termini è stata usata per descrivere le alterazioni prodotte dal trattamento del cancro, includendo i termini "reazione alla terapia", "complicanze" ed "effetti".

Il National Cancer Institute (NCI) preferisce utilizzare il termine di "evento sfavorevole" per descrivere situazioni cliniche correlate al trattamento della

neoplasia (7). La progressiva evoluzione tecnologica ha permesso anche una più attenta valutazione e misurazione di queste alterazioni, e questo permette di riportare tutte le varie definizioni sotto il termine di “tossicità”. Trotti A. (8) definisce “tossicità” una alterazione temporanea o permanente nei tessuti, correlata ai sintomi, dovuta al trattamento delle neoplasie. Tale definizione include gli effetti di tutti i trattamenti, inclusa la terapia chirurgica.

Effetti acuti versus effetti a distanza

In accordo con i criteri di tossicità del Radition Tytherapy Oncology Group ed i CTC (Common Toxicity Criteria) del National Cancer Institute (NCI), gli **effetti acuti** da radioterapia si evidenziano nei primi 90 giorni dall'inizio del trattamento (9).

Vengono definiti invece **effetti a distanza** le alterazioni che si manifestano dopo 90 giorni dall'inizio della terapia.

Tuttavia, con l'utilizzo di protocolli radioterapici molto aggressivi e con l'associazione chemioterapica, si è potuto notare in questi ultimi anni, come gli effetti acuti (mucosite, disfagia, etc.) perdurino ben oltre i 90 giorni. Questo fatto è servito senz'altro a rendere più confusa la tradizionale scolastica definizione di tossicità..

Evoluzione dei criteri di tossicità

Il riconoscimento della “Tossicità” causato dal trattamento del cancro richiede una chiara definizione degli effetti della terapia sui tessuti normali e dei sintomi correlati a queste alterazioni. Gli effetti della radioterapia sui tessuti normali vennero descritti per la prima volta già nel 1890 con l'osservazione di eritema cutaneo e reazione flogistica della mucosa. Con l'introduzione di agenti citotossici nel 1950 e 1960 vennero descritti nuovi effetti tossici (8).

In molti lavori però, anche recenti, vengono riportate descrizioni di sintomi e sistemi di valutazione non idonei a definire il quadro di tossicità del trattamento stesso.

La tabella n° 1, che riportiamo da un lavoro di Trotti A. (8) riepiloga l'evoluzione dei criteri di tossicità (10,11).

Tab. n°1. Evoluzione dei criteri di tossicità

Sistemi	Voci	Organi coinvolti	Trattamento considerato
WHO 1979	28	9	Chemioterapia
CTC 1983	49	13	Chemioterapia
RTOG 1984	18	13	Radioterapia
CTC v 2.0 1998	264	27	Comprende l'utilizzo RT, CT e terapia chirurgica

Dalla definizione dei criteri di tossicità del Radiation Therapy Oncology Group (RTGO) del 1984 (Radiation morbidity Scoring Criteria), che comprende 5 aree bersaglio della RT delle neoplasie testa e collo (mucose, pelle, ghiandole salivari, faringe/esofago, laringe), si è giunti alla classificazione CTC v 2.0, che comprende l'accurata descrizione di 30 aree di criticità per la tossicità riscontrata nel trattamento delle neoplasie testa e collo. In questo sistema modificato si provvede a dare dettagliate informazioni per l'interpretazione dei sintomi correlati alla tossicità della terapia.

Nella tabella n°2, tratta da un lavoro di Trotti A. viene riportata la classificazione CTC v 2.0

In cui sono accuratamente descritti gli effetti dei trattamenti per il cancro della testa e collo

Tab 2. Common Toxicity Criteria -Version 2 (CTC v.2.0)*.
Effetti acuti rilevati nel trattamento del cancro testa e collo

Problemi di udito	Mucosite in corso di radioterapia
Tosse	Nausea
Disidratazione	Dolore in corso di radioterapia
Disfagia correlata a RT	Dermatite da RT
Affaticabilità	Alterazioni delle ghiandole salivari
Neutropenia con febbre	Cacosmia
Fistola faringea	Stomatite (da CT)
Alterazioni ematologiche	Cambiamento di voce

74

Alterazione degli es. ematoch.	Vomito
Stenosi esofagea	Perdita di peso
Emorragie	Alterazioni linfatiche
Infezioni	Secchezza delle fauci

* Corretto nel 1998 dal National Cancer Institute (7)

La CTC v 2.0 è oggi adottata da tutte le più importanti Organizzazioni Scientifiche per il Cancro, e ciò ha permesso di uniformare e rendere paragonabili i risultati dei vari trials.

Nuovi concetti sul danno cellulare

La terapia radiante elimina le cellule staminali dello strato basale. Questo aspetto può essere descritto come “danno curativo” (12).

Si può affermare che gli effetti acuti ed a distanza fanno parte di un processo continuo di riparazione cellulare, che dura mesi od anni (13).

La terapia radiante provoca un numero di risposte a livello cellulare, che varia a seconda del tempo di esposizione e della dose. La RT provoca l'immediata formazione di citochine proinfiammatorie (interleuchine, fattori di necrosi tumorale TNF).

In un tempo successivo, si evidenziano citochine infiammatorie.

Si tratta di un processo multifase, che normalmente si autoregola, ma che in certe condizioni perdura per mesi od anni (13). Una prolungata risposta al danno radioterapico è stata evidenziata, in laboratorio, su tessuto polmonare, pelle e tessuti molli, con il riscontro di attività della citochina dopo settimane o mesi dalla sospensione del trattamento, espressione clinica di effetto a distanza (13,14).

L'induzione di una alterazione sulla formazione di citochine infiammatorie con la chemioterapia è stata dimostrata in molti tessuti (15). Questo spiega il drammatico aumento degli effetti della RT associata ad alcuni farmaci chemioterapici (ad es. bleomicina ed adriamicina).

Complicanze

Alla radioterapia convenzionale si sono affiancati altri protocolli terapeutici molto aggressivi (ad es la RT accelerata continua iperfrazionata, la RT iperfrazionata accelerata con split, etc.).

L'ipotesi predominante è che i trattamenti iperfrazionati accelerati riducano la possibilità di ripopolamento tumorale in corso di trattamento.

In molti lavori si è evidenziato come con un trattamento radioterapico moderatamente accelerato, iperfrazionato (somministrando una dose settimanale aumentata di un 10-20% in più rispetto alla terapia convenzionale) provocasse un' aumentata incidenza, sempre però gestibile, di severe reazioni sulle mucose (16,17). Nella tabella n° 3 vengono evidenziate le percentuali di danni sulle mucose rilevati da vari Autori confrontando terapia convenzionale con terapia iperfrazionata (18,19,20,21,22)

Tab. n° 3. Mucosite nel trattamento RT frazionato accelerato.
Nella tabella vengono riportati studi di fase 3. Tutti i gruppi di controllo sono stati trattati con radioterapia convenzionale (66-70 Gy/6.5-7 settimane)

Autori/anno	Tipo di trattamento	Grado > 3		Grado 4	
		Controllo	Tratt.	Controllo	Tratt.
Horiot 1992 N=356	Iperfrazionato (80.5 Gy in 7 settimane)	49%	67%	Dati non rip.	
Dische 1997 N= 918	CHART (iperfr. cont. acc.: 54Gy in 1.7 sett.)	43%	75%	Dati non rip.	
Horiot 1997 N= 512	Iperacc. con split (72 Gy :1.6 Gy x2 die per 5 sett., dose residua dopo 12-14 gg.)	50%	67%	Gradi 3 e 4 riuniti	
Jackson 1997 N= 44	Iperfrazionato cont. (64-74 Gy/2Gyx2/die in 3.5 settimane)	20%	66%	2%	7%
Maciejewski 1996 N= 81	Accel. continuo 64-74 Gy in 5 sett.	48%	86%	5%	48%

I dati che si ottengono dalla valutazione di questi lavori suggeriscono che la dose limite nella RT accelerata è approssimativamente di 70-75 Gy in 5.5-6 settimane.

Con l'introduzione della chemioterapia è sorto il problema se questa causi un aumento della tossicità nel trattamento. In molti trials viene evidenziata, con la **chemioradioterapia sequenziale**, una "tossicità" di 2°-3° grado con nausea e vomito (20-40%), stomatite (10-15%), alterazioni del midollo

76

osseo (10-15%), alterazioni renali (1-5%) ed alterazioni cardiache (1-2%) (23,24,25).

Nella **chemioradioterapia concomitante** si è evidenziato come il rischio di "tossicità" acuta sia eccessivamente elevato.

Nella tabella n° 4, tratta ancora da una pubblicazione di Trotti A. (8), viene evidenziato l'effetto sulla mucosa di vari protocolli chemioradioterapici confrontati con un gruppo di controllo trattato esclusivamente con RT convenzionale.

Tabella n° 4. Mucosite nell'associazione chemioradioterapica

Autore/anno	Trattamento	Mucosite grado ≥ 3		Muc. grado 4	
		Controllo	assoc. eseg.	Controllo	assoc. eseg.
Browman 1994 N=175 (26)	5Fu (1200 mg/m ² /die x 3 d, 1° e 3° sett.) RT conv. 66 Gy	11%	32%	grado 3-4 associati	
Al Sarraf 1998 N= 147 (27)	Cisplatino 100mg/m ² /die 1,22,43 RT conv. 70 Gy	28%	37%	1%	12%
Adelstein 1993 N=57 (28)	Cisplatino 75mg/m ² /d1,28+5Fu 1000mg/m ² /die x 4 d RT 68Gy tot. con split	non segn.	49%	non segn.	0%
Brizel 1998 N= 116 (29)	Cisplatino 12mg/m ² /die, 1e28d+5Fu 600mg/m ² /die x5d 1e6 sett.di RT+ RT iperfraz. acc.con split	75%	77%	3%	0%
Adelstein 1997 N=125 (30)	Cisplatino 20mg/m ² /die+5Fu 1000mg/m ² /die x 4 d, 1e4 sett. RT + RT conv (66-72 Gy)	26%	84%	4%	30%

Da queste tabelle si può rilevare come la radioterapia iperfrazionata impedisca al tessuto normale di riparare gli effetti acuti della terapia citotossica. Per quel che riguarda gli effetti a distanza, si è notato un graduale aumento di questi, con l'utilizzo di protocolli radioterapici aggressivi (8). Nei trials in cui è stata utilizzata associazione chemioradioterapica non viene riportato un rischio inaccettabile di complicanze acute e non è comune un aumento degli effetti a distanza.

Esaminiamo ora più dettagliatamente le maggiori complicanze acute ed a distanza.

• **Mucosite.**

Inizialmente la mucosite si manifesta come una ulcerazione poco profonda causata dall'alterazione dello strato di epitelio basale. La risposta dei tessuti a questa alterazione è caratterizzata dalla formazione di infiltrati di cellule infiammatorie, essudato interstiziale e fibrina, fino alla formazione di "pseudomembrane", che nei casi più gravi confluiscono (31).

Quando vengono idratate dalla saliva divengono opalescenti. Il loro colore può essere alterato da alimenti, bevande e da medicazioni topiche. Queste lesioni, talvolta, possono essere confuse con una infezione da candida. Nel trattamento radioterapico la reazione mucosale è confinata all'area irradiata. La mucosa circostante è caratterizzata da intenso eritema. La rigenerazione delle cellule staminali può talvolta portare alla riepitelizzazione ed alla risoluzione delle ulcerazioni. Qualche ulcera più profonda può apparentemente detergersi in superficie, ma evolvere, a distanza, verso una necrosi dei tessuti molli profondi o verso una necrosi ossea (33).

Si deve poi porre una distinzione fra mucosite e stomatite, che è un effetto tipico della chemioterapia. Nonostante che radioterapia e chemioterapia abbiano sui tessuti effetti simili (citotossicità), i tempi di comparsa ed i modelli anatomici delle ulcerazioni differiscono (31).

La sintomatologia consiste in dolore, facile sanguinamento e facilità di infezioni sovrapposte, specie micotiche. Indispensabile, in questi casi una accurata igiene orale e, se necessario, la somministrazione di antimicotici od antibiotici. L'uso di preparati con anestetici locali può ridurre il dolore e facilitare l'alimentazione.

• **Xerostomia.**

Le ghiandole salivari vengono interessate precocemente in corso di trattamento radioterapico, pur non essendo costituite da tessuto a rapido turnover cellulare. Più sensibili risultano essere le ghiandole salivari sierose. La radioterapia causa una rapida alterazione quantitativa e qualitativa della saliva a cui si associa una alterazione del gusto.

In questi casi può essere utile utilizzare saliva artificiale e somministrare

pilocarpina orale, che può stimolare la produzione di saliva (5Mg. x 3/die) (32).

- **Perdita di peso.**

Si tratta di una costanza della radioterapia. Nella radiochemioterapia concomitante con CDDP e 5Fu Taylor (SLMC Chicago 1989) ha descritto in media, nel gruppo da lui trattato, una perdita di peso del 10%. E' indispensabile un adeguato apporto nutrizionale.

Lo LRMS (Late Radiation Morbidity Schema) del RTGO del 1984 ha evidenziato un sistematico aumento delle Complicanze a distanza in molti trials che hanno utilizzato trattamento radioterapico. Al contrario nei trials che hanno utilizzato chemioradioterapia gli effetti a distanza non sono comuni (26,34,29). L'apparente diminuzione del riscontro di complicanze a distanza è certamente statisticamente falsata dalla morte di molti pazienti entro 3-5 anni per tumore od altre cause.

Le alterazioni a distanza sono caratterizzate da fibrosi od edema (41).

Fra le complicanze a distanza più comuni ricordiamo:

- **Carie dentaria.**

La RT predispone alla carie dentaria. La stessa alterazione qualitativa - quantitativa della saliva costituisce fattore predisponente. Per questo motivo tutti i pazienti candidati alla terapia devono essere accuratamente valutati. Viene raccomandata una meticolosa igiene orale e si consiglia l'uso di spazzolini morbidi e l'utilizzo di dentifrici al fluoro;

- **Ipertiroidismo.**

L'ipertiroidismo clinico è presente dal 5 al 10% dei pazienti irradiati al basso collo. Si raccomanda lo studio della funzione tiroidea e, nel caso di riscontro di ipotiroidismo, una adeguata terapia sostitutiva;

- **Necrosi dei tessuti molli ed osteoradionecrosi**

Inizialmente si può osservare solo una necrosi tissutale. In una fase successiva, per effetto della fibrosi endoteliale, possono presentarsi problemi di cicatrizzazione e suscettibilità alle infezioni. Da uno studio dell'EORTC si rileva come l'uso della RT iperfrazionata causi una fibrosi di 2°-3° grado nel 40% dei casi trattati, rischio paragonabile statisticamente alla radioterapia convenzionale (18). Da un altro trial dell'EORTC con trattamento radioterapico iperfrazionato accelerato il rischio di fibrosi sale al 50% dei casi.

La disfonia da edema delle corde vocali o da blocco dell'articolazione cricoaritenoidica è conseguente alle alterazioni tissutali descritte.

Si può instaurare un importante edema della laringe con conseguenti problemi respiratori ed incontinenza della laringe, per cui può rendersi neces-

saria una tracheotomia. Il perdurare nel tempo dell'edema può rendere difficile evidenziare una eventuale ripresa di malattia.

Gli effetti a distanza della chemioterapia non sono comuni. Sono stati riscontrati principalmente danni permanenti sul nervo acustico, sui nervi periferici e danni renali utilizzando il cisplatino. La bleomicina provoca fibrosi polmonare e fibrosi nei tessuti molli (35).

Un altro aspetto da considerare nel trattamento radioterapico è l'aumento delle complicanze in una eventuale successiva chirurgia di salvataggio. Nei pazienti trattati con la sola chirurgia il rischio di complicanze severe è approssimativamente del 5-10%, di complicanze minori del 10-30%. I lavori scientifici di questi ultimi 10 anni evidenziano un aumento del rischio di complicanze in corso di chirurgia di salvataggio, nei pazienti radiotrattati, 2-3 volte maggiore (36,37,38). L'associazione con la chemioterapia non sembra aumentare questi rischi (39,36).

Conclusioni

La continua ricerca per migliorare i trattamenti frazionati e chemioradioterapici ha causato un progressivo aumento della tossicità. L'utilizzo di criteri di tossicità comuni ha consentito per contro, di poter confrontare i trattamenti. È indispensabile rendere comune la conoscenza e la considerazione dei criteri di tossicità fra i ricercatori cosicché venga utilizzata sempre la stessa terminologia, per rendere omogenei i lavori (7).

I dati oggi emergenti da statistiche ottenute con trattamenti iperfrazionati confermano che vi è un limite per i tessuti normali di riparare gli effetti acuti della terapia citotossica.

Vista la caratteristica, la frequenza e la severità degli effetti della tossicità dei trattamenti del cancro della testa e del collo vi è stato, in questi ultimi anni, uno sviluppo di agenti che presentano una buona possibilità di ridurre la tossicità del trattamento e quindi di migliorare la qualità di vita (QOL) (40).

Si possono distinguere in farmaci che possono migliorare il controllo della sintomatologia (cura di supporto) come ad es antibiotici, antiemetici analgesici e saliva artificiale e in agenti antitossici (antagonisti della tossicità) che vanno direttamente ad influire sul meccanismo della tossicità o modulano la normale risposta dei tessuti al danno (1RO).

Concludendo è indispensabile che ogni tipo di trattamento per tumori avanzati venga accuratamente valutato in modo sinergico fra le diverse competenze specialistiche e assieme al paziente avendo presente che una buona qualità di vita non può essere sacrificata sull'altare dell'over treatment.



IMAGING NELLE NEOPLASIE DELLA LARINGE E DELL'IPOFARINGE QUALI INFORMAZIONI DECISIVE PER LO STAGING?

R. MAROLDI, G. BATTAGLIA, P. MACULOTTI, D. FARINA

Cattedra di Radiologia dell'Università degli Studi di Brescia

Il presupposto fondamentale per un'adeguata pianificazione del trattamento di qualsiasi patologia neoplastica è la corretta stadiazione della malattia.

Per i tumori maligni laringei e ipofaringei le informazioni fondamentali a tale proposito derivano dall'esame biptico (istotipo, markers biologici), dall'endoscopia e dalla diagnostica per immagini. Questa ha la finalità di precisare la diffusione profonda fornendo una rappresentazione tridimensionale della lesione neoplastica primitiva e, di conseguenza, del suo volume, nonché di definire con maggior accuratezza dell'esame clinico lo stato linfonodale e l'eventuale presenza di metastasi a distanza.

Secondo quanto riportato in letteratura, la stadiazione clinica pre-operatoria delle neoplasie laringee senza l'ausilio delle tecniche di diagnostica per immagini è sottostimata in una percentuale di pazienti variabile dal 40% al 55%. Questo elevato range d'errore è imputabile essenzialmente all'impossibilità di definire con correttezza l'invasione degli spazi preepiglottico e paraglottico e all'infiltrazione dello scheletro cartilagineo. La sola indagine endoscopica può essere ritenuta esaustiva, associata alla videolaringostroboscopia, in casi selezionati di tumori glottici senza interessamento della commissura anteriore e/o alterazioni della motilità cordale o in caso di tumori esofitici dell'epiglottide sovraioidea e delle false corde.

La tomografia computerizzata (TC) è divenuta la tecnica di più comune impiego per lo studio delle neoplasie laringee, meno chiaramente definito risulta il ruolo della risonanza magnetica (RM), il cui impiego nella diagnostica della patologia laringea si sta progressivamente espandendo in rapporto alla disponibilità di recenti apparecchiature che permettono di ridurre notevolmente i tempi di acquisizione delle sequenze. I vantaggi di questa tecnica diagnostica consistono essenzialmente nell'elevata risoluzione di contrasto e spaziale, combinata con la facilità di ottenere piani multipli di

sezione. Recenti studi indicano una maggiore sensibilità della RM nel definire l'infiltrazione della cartilagine e nel delineare l'estensione verticale del tumore transglottico, differenziando la diffusione sottoglottica della neoplasia dalla dislocazione inferiore della corda vocale. Tuttavia, per ragioni di compliance del paziente (nel 20% dei casi l'indagine RM risulta inadeguata per artefatti da movimento), di durata dell'esame e di costi la TC continua ad essere la metodica più utilizzata nella diagnostica laringea.

La TC spirale multistrato, recente evoluzione tecnologica della TC spirale, permette l'acquisizione estremamente rapida di ampi volumi di dati e consente di esplorare la regione di interesse in un'unica apnea o durante brevi manovre funzionali; sembra perciò in grado di ridurre sensibilmente gli artefatti e di ottimizzare la somministrazione del mezzo di contrasto, offrendo una maggiore accuratezza rispetto alla TC spirale monostrato e alla TC convenzionale. Assume particolare rilievo la possibilità di ricostruire sezioni del volume di collo esaminato con spessore fino a 1 mm, orientate anche nei piani coronale o sagittale. La rapidità di acquisizione è resa possibile dall'impiego di più "file parallele" (fino a 16) di detectori contemporaneamente "illuminati" dal fascio di raggi X. Questi contribuiscono a formare il volume 3D acquisito, dal quale ricavare – poi – con lavoro alla workstation le sezioni di interesse diagnostico. E' importante, inoltre, notare che con l'impiego di opportuni software, le immagini acquisite con la TC spirale multistrato possono essere elaborate al computer così da ottenere anche ricostruzioni tridimensionali della lesione o un'endoscopia virtuale.

Un'altra tecnica di cui è allo studio il valore diagnostico nella patologia della testa e del collo è la tomografia ad emissione di positroni (PET). Allo stato attuale delle conoscenze, tuttavia, sembra che questo esame possa essere di particolare utilità unicamente nell'identificazione delle recidive di carcinoma laringeo post-radioterapia.

Il denominatore comune si chiama "diffusione profonda". Però non sempre questo dato modifica o incide sulle decisioni cliniche con eguale peso.

Carcinoma sovraglottico: l'Imaging nelle informazioni critiche.

a) La *diffusione alla base lingua* : i segni TC sono rappresentati dall'estensione del tumore nei muscoli intrinseci della base lingua. E' necessario distinguere la neoplasia dalla tonsilla linguale, indispensabile stimarne l'estensione sia in profondità (la LOS può essere allargata alla base lingua, ma se il pavimento orale è invaso vi è controindicazione alla chirurgia), sia rispetto alla linea mediana (non è possibile asportare tutta la base lingua con chirurgia conservativa: funzione sfinteriale abolita).

b) La *diffusione allo spazio preepiglottica* dato non decisivo per la chirurgia (il connettivo dello spazio è rimosso durante l'intervento di LOS); utile – invece - per pianificare la Radioterapia (critico il volume tumorale). I segni sono rappresentati dall'estensione della neoplasia nel tessuto adiposo. Raramente vi è invasione della membrana tiro-ioidea o dello ioide.

c) La *diffusione al seno piriforme*: dato decisivo per “allargare” la LOS al seno stesso con emifaringectomia. Accuratezza della TC insufficiente.

d) La *diffusione verso la mucosa* che riveste l'aritenoidale: dato decisivo per “allargare” la LOS all'aritenoidale. Segni indicativi: tessuto solido attorno all'aritenoidale addensata; accuratezza TC bassa, indica, tuttavia, l'utilità del mapping intraoperatorio.

e) La *diffusione al piano glottico*: dato decisivo, forse il più critico, perché rappresenta controindicazione assoluta alla LOS.

La TC individua solo la diffusione profonda, è accurata, infatti, nel definire l'invasione dello spazio paraglottico. Non risulta, invece, sufficientemente adeguata nella valutazione della commissura anteriore (da ritenere normale quando lo spessore è inferiore a 1 mm).

f) *erosione delle cartilagini* (tiroide-cricoidale): raramente presente nelle neoplasie esclusivamente sopraglottiche.

Carcinoma glottico: l'Imaging nelle informazioni critiche.

a) L'*estensione* della neoplasia dal piano della mucosa in profondità può essere *graduato* in rapporto al livello di invasione raggiunto (*estensione limitata al muscolo vocale, estesa oltre il muscolo, infiltrazione dello spazio paraglottico, della cartilagine*).

L'entità dell'invasione profonda costituisce un elemento critico in quanto condiziona la scelta terapeutica (escissione laser, RT, chirurgia conservativa o radicale). La TC non permette, tuttavia, di graduare l'entità dell'invasione muscolare (dato, invece, ottenibile da endoscopia operativa e – talvolta - da RM). La TC consente di dimostrare l'estensione allo spazio paraglottico (accuratezza modesta), ha la sua massima utilità nell'identificare l'erosione cartilaginea. Per quest'ultima, criterio di certezza è solo l'estensione del tumore solido attraverso tutto lo spessore della cartilagine (insufficienza nelle erosioni parcellari). La RM risulta - oggi - a questo proposito più sensibile, anche se poco specifica.

b) *diffusione anteriore e controlaterale* : decisivo, la TC è, però, insufficien-

temente accurata nelle piccole neoplasie con diffusione prevalentemente superficiale.

c) *diffusione posteriore*: dato decisivo, l'invasione dell'aritenoidoide può condurre alla diffusione al faringe e al collo. Segni TC: tessuto solido attorno all'aritenoidoide che può essere distrutta (certezza) o addensata (probabilità elevata).

d) *diffusione verticale*: decisiva perché quasi sempre richiede chirurgia radicale. Segni TC di estensione sottoglottica: ispessimento della mucosa che riveste la cricoide, normalmente inferiore ad 1 mm, può essere associato a addensamento o erosione della cartilagine. Segni TC di estensione sovraglottica: invasione paraglottica con tessuto solido che sostituisce quello adiposo.

Imaging post-operatorio

Il follow-up dei pazienti trattati per carcinoma squamocellulare della laringe è critico per il rischio di recidive locali o regionali.

La presenza di metastasi linfonodali nel collo alla diagnosi – più che l'estensione della neoplasia primitiva – rappresenta il fattore predittivo di recidiva più importante. Infatti, la presenza di metastasi linfonodali comporta una rilevante differenza nella sopravvivenza tra i pazienti che hanno una neoplasia confinata alla sede primitiva (87.5% nelle neoplasie limitate e 76% nelle neoplasie avanzate) in confronto ai pazienti che hanno anche una diffusione linfonodale (46.2%).

Inoltre, la sede primitiva della neoplasia si correla a modelli diversi di recidiva: circa 2/3 delle recidive da carcinoma glottico sono locali mentre quelle da carcinoma sopraglottico sono più equamente distribuite (la maggior parte sono linfonodali).

L'incidenza di recidive locali dopo chirurgia conservativa o radicale o radioterapia dipende da numerosi fattori tra loro differenti. Per esempio, le più importanti casistiche riportano una probabilità di recidiva molto bassa nei carcinomi sopraglottici trattati con chirurgia conservativa o radicale (2%) rispetto a quella dei pazienti trattati con radioterapia (30%). Le recidive locali nei carcinomi irradiati (T1-T2) variano, all'incirca, dal 10% a più del 30%.

La diagnosi precoce di recidiva dopo laserterapia o chirurgia conservativa non esclude il ricorso alla chirurgia di "salvataggio".

Una domanda importante è: l'imaging può fornire informazioni importanti nella diagnosi precoce delle recidive ?

La risposta è piuttosto articolata. La valutazione accurata di eventuali lesioni mucose richiede l'esame clinico, come nella stadiazione del tumore primitivo. L'endoscopia gioca un ruolo chiave nell'identificare recidive locali, in particolare nei pazienti trattati con laringectomie conservative. L'impiego combinato di ottiche fisse e flessibili nelle visite di controllo dovrebbe essere considerato sufficiente per identificare la maggior parte delle recidive.

Attualmente, le tecniche di immagine tomografiche (TC e RM) hanno come obiettivo primario la precisazione dell'estensione profonda della recidiva e la diagnosi delle masse sottomucose. Tuttavia, la conoscenza dell'aspetto radiologico normale post-operatorio del collo dopo chirurgia conservativa o radicale della laringe è fondamentale per differenziare le normali modificazioni post-trattamento dalle recidive. Risulta, inoltre, indispensabile nel definire l'estensione profonda delle recidive sottomucose.

Le complicanze precoci sia della chirurgia conservativa sia della chirurgia radicale consistono soprattutto in infezioni o aspirazione; queste di solito non richiedono l'uso di tecniche di studio tomografiche. Al contrario, la comparsa di sintomi nel follow-up – anche in presenza di un quadro endoscopico normale – quale la dispnea o la modificazione nella qualità della voce richiede l'impiego delle tecniche di studio TC o RM per differenziare una recidiva dalle complicanze tardive (stenosi o granulomi).

Tecniche chirurgiche conservative e modificazioni TC post-operatorie

La comprensione delle modificazioni morfologiche che si verificano nella laringe in seguito alle differenti terapie chirurgiche conservative richiede di considerare alcuni aspetti generali.

Tutte le tecniche chirurgiche conservative comprendono la resezione del tumore (con i tessuti circostanti) e la ricostruzione di una neolaringe impiegando tessuti molli adiacenti risparmiati oppure lembi liberi quando risulti necessario ricostruire tessuti "duri" (cartilagini) o molli.

Pertanto, l'aspetto TC post-operatorio di una laringe ricostruita dipende largamente dalla modificazione dei tessuti duri e dei tessuti molli effettuata nella resezione e nella ricostruzione.

Per questa ragione i rilievi di TC e RM post-operatori variano largamente dall'assenza di modificazioni o dalla presenza di minime alterazioni (post resezioni laser) a quadri molto complessi (post laringectomie conservative). I quadri più complessi sono determinati da un'estesa resezione di cartilagine e tessuti molli combinata con la ricostruzione.

È importante osservare che la maggior parte delle tecniche conservative chirurgiche comporta una resezione parziale/completa di alcune cartilagini e modificazioni della loro sede rispetto all'osso ioide.

Perciò, le modificazioni della morfologia e della sede delle cartilagini residue giocano un ruolo chiave nell'interpretazione dei rilievi TC e RM post-operatori e rappresentano punti di riferimento costanti.

Al contrario, le modificazioni di morfologia densità ed enhancement dei tessuti molli della laringe risultano molto più variabili in quanto riflettono il sommarsi di numerosi elementi. Tra questi vi sono le varianti alla tecnica chirurgica (decise al momento dell'intervento) oppure il grado di guarigione "personalizzato" che si traduce nella formazione di edema o di cicatrici più o meno estese. Ne risulta una notevole variabilità di morfologia e di dimensioni della neolaringe anche in seguito al medesimo intervento chirurgico, una regola più che un'eccezione.

Le resezioni laser, le laringectomie subtotali e le laringo-faringectomie rappresentano i due gruppi più importanti di tecniche chirurgiche conservative nei carcinomi della laringe e dell'ipofaringe.

Laringe postoperatoria: elementi guida negli interventi conservativi

	Osso ioide	Cartilagine epiglottide	Cartilagine tiroide	Cartilagine cricoide	Aritenoide omolat.	Aritenoide controlat.
LOS	presente (resecat)	presente (resecat)	resecata 1/2 sup	sollevata verso lo ioide	presente (resecata)	presente
LV	presente	presente	resecata ala omolat.	non modificata	resecata	presente
LS ECIP	presente	presente (sovra-ioidea)	resecata	sollevata verso lo ioide	resecata (presente)	presente
LS CIP	presente	resecata	resecata	sollevata verso lo ioide	resecata (presente)	presente

LOS= laringectomia sopraglottica; LV= laringectomia verticale; LS ECIP= Laringectomia sopracricioidea con Epiglottto-crico-ioidopessia; LS CIP= Laringectomia sopracricioidea con Crico-ioidopessia

Laringectomie Parziali per i Carcinomi Sopraglottici

I rilievi **TC post-operatori dopo LOS** più importanti sono legati alla resezione parziale della cartilagine tiroide e alla resezione completa di tutta la sopraglottide con risparmio della glottide.

L'aspetto post-operatorio, perciò, include modificazioni delle cartilagini laringee legate alla resezione del III superiore della cartilagine tiroide e alla tiroioidopessia. Per tale ragione lo iode e la cartilagine tiroide residua sono ravvicinate. I bordi di queste strutture spesso sono irregolari e sclerotici (fino al 70% dei casi).

La mucosa che riveste l'apice della cartilagine aritenoide è molto voluminosa nel 40% dei casi. La sua densità alla TC è omogenea, i profili sono netti regolari e lisci. Questa mucosa voluminosa può riempire del tutto il neovestibolo nelle immagini TC. Nella maggior parte dei casi si identifica nelle scansioni condotte allo stesso livello dell'osso dello iode (per via del raccorciamento della laringe).

Il neovestibolo risulta nella maggior parte dei casi asimmetrico, tuttavia, l'asse maggiore del neovestibolo e della glottide mantiene l'originale orientamento sagittale.

Di solito glottide e sottoglottide sono normali. Resezioni marginali della base della lingua o del seno piriforme non modificano in maniera rilevante l'aspetto TC post-operatorio. Al contrario più evidenti asimmetrie del neovestibolo della glottide sono riconoscibili quando sia stata rimossa una cartilagine aritenoide.

La **laringectomia sopracricoidea** è tecnica utilizzabile per i carcinomi sopraglottici molto avanzati.

Alla TC le modificazioni tipiche delle cartilagini consistono soprattutto nella resezione subtotale della cartilagine tiroide (si risparmia il corno inferiore dello iode in quanto punto di repere per il decorso del nervo laringeo), la **cricoioidopessia** con cricoide e iode in stretta contiguità e la resezione totale della epiglottide.

La massa "addizionale" creata dal suturare la mucosa dell'ipofaringe sulla cartilagine aritenoide comporta la presenza di un tessuto molle in eccesso attorno all'apice della cartilagine aritenoide. Il lume della laringe può essere perciò totalmente riempito da questo tessuto in eccesso. Come nelle laringectomie sopraglottiche questa mucosa in eccesso mostra un profilo regolare netto e densità omogenea anche in profondità.

Asimmetrie marcate e orientamento trasversale nell'asse maggiore della neoglottide sono rilievi frequenti. Sono determinati dalla presenza di una neocorda densa e molto corta che si forma per lo sviluppo di tessuto cicatriziale combinato con la mucosa ricostruita al davanti della cartilagine aritenoide residua. Questo tessuto si estende in basso determinando un ispessimento asimmetrico della mucosa sottoglottica. È stato dimostrato che questa cicatrice può causare, tardivamente, lo sviluppo di un laringocele o di un laringomucocele successivo a laringectomie sopra-cricoides.

È stato ipotizzato che la resezione incompleta della laringe non abbia

rimosso un sacco preesistente o un laringocele. Il blocco dell'orifizio del sacco o del laringocele può comportare un meccanismo a valvola che produce un laringocele molto voluminoso.

Inoltre, la resezione pressoché totale della cartilagine tiroide modifica il diametro trasversale della laringe. Questo risulta molto più piccolo del diametro trasversale dell'ipofaringe. Pertanto le pareti dell'ipofaringe assumono una posizione anteriore rispetto alla norma nei confronti di quelle della laringe (molto piccola).

Laringectomie Parziali per i Carcinomi Glottici

Allo stato attuale la **escissione laser** è la tecnica chirurgica più frequentemente impiegata nel carcinoma glottico (più del 60% dei casi negli Stati Uniti). Numerose tecniche conservative chirurgiche sono attualmente impiegate per trattare i carcinomi glottici avanzati; queste possono essere riassunte in tre gruppi.

Le **laringectomie verticali** consentono di trattare le neoplasie glottiche che abbiano una estensione posteriore verso l'aritenoido. Un rilievo costante allo studio TC è la presenza di un difetto verticale della cartilagine tiroide variabile in sede spesso paramediano con profili densi ed irregolari. Non vi sono modificazioni rilevanti delle altre cartilagini. La neocorda ricostruita è densa e spesso convessa. Vi sono minime modificazioni della sopraglottide.

Neoplasie glottiche più avanzate possono essere trattate con un secondo gruppo di tecniche chirurgiche tra le quali vi è la **laringectomia sopracricoidea con cricoepiglottoidopessia**.

I rilievi TC non differiscono da quelli della laringectomia sopracricoidea con cricooidopessia ad eccezione del residuo frammento di epiglottide sopraioidea dimostrata spesso nelle immagini TC allo stesso livello di scansione della cricoide in rapporto al rilevante raccorciamento della laringe.

Laringectomia Totale

Alla TC l'assenza dell'intera laringe dell'osso ioide é un rilievo costante. La neofaringe appare come una struttura tubulare rotonda/ovoidale in parte collassata, si estende dalla base della lingua in basso fino all'esofago. Le sue pareti di solito sono simmetriche con ispessimento regolare e margini lisci. Il tracheostoma presenta pareti lisce piuttosto sottili e regolari. La ghiandola tiroide residua può apparire come una massa monolaterale o bilaterale. La sua tipica attenuazione elevata (quella del parenchima tiroideo) più o meno omogenea non deve essere confusa con recidiva locale o linfonodale.

A volte i tessuti adiposi che circondano la neofaringe, l'esofago, il tracheo-

stoma ed il fascio neurovascolare risultano scarsamente identificabili in rapporto alla chirurgia o alla radioterapia pregresse.

Le neoplasie della ipofaringe confinata alla parete faringea possono essere resecate senza rimuovere la laringe.

Tuttavia, una faringo-laringectomia parziale è possibile nel 65% soltanto dei casi di carcinoma del seno piriforme. Nel rimanente 35% è necessario ricorrere alla faringo-laringectomia totale.

Recidive locali dopo Laringectomie Parziali e Totali

I segni TC più indicativi di recidiva locale dopo chirurgia conservativa sono legati allo sviluppo infiltrativo della lesione.

La distruzione delle cartilagini residue, la presenza di una massa con diametro superiore a 10 mm e la diffusione oltre ai limiti della laringe rappresentano gli elementi tipici.

Tuttavia la presenza di una massa non indica necessariamente l'esistenza di una recidiva in quanto piccoli **granulomi** possono essere causa di una massa intralaringea.

La presenza di aree di sclerosi asimmetriche delle cartilagini residue è un rilievo postoperatorio frequente.

Le recidive dopo laringectomia totale si presentano spesso come massa che deforma in modo asimmetrico le pareti dell'ipofaringe o ne determina la stenosi.

La scomparsa dei piani di tessuto adiposo adiacenti all'ipofaringe può essere un altro elemento indicativo.

Le **recidive locali peristomali** vengono classificate in rapporto alla sede e alla direzione di sviluppo della recidiva. Quelle che si sviluppano dalle "ore 3 alle ore 9" sono le più favorevoli, al contrario, quelle che originano dalle "ore 9 alle ore 3" possono più facilmente invadere l'esofago ed estendersi nel mediastino ed hanno una prognosi peggiore. I dati attualmente ottenuti indicano che la TC non rappresenta uno metodica di screening per la ricerca delle recidive in pazienti asintomatici trattati con chirurgia conservativa o totale. Il ruolo più rilevante della TC è quello di dimostrare l'invasione profonda in recidive già accertate clinicamente con l'endoscopia o nel diagnosticare la causa di una massa sottomucosa.

Carcinoma Faringeo: l'Imaging nelle informazioni critiche

La revisione della letteratura mostra che l'esame clinico ed endoscopico portano ad una sottostima dell'estensione dei carcinomi ipofaringei in una percentuale di pazienti variabile dal 36% al 47%. Il limite maggiore dell'endoscopia è legato all'impossibilità di definire non solo l'estensione in profondità della lesione, ma anche la sua crescita sottomucosa che, come dimo-

strato da studi su macro-sezioni seriate, può arrivare sino a 2-2,5 cm dal margine di infiltrazione apparente della neoplasia. Anche l'esplorazione in microlaringoscopia risulta particolarmente limitata dalla conformazione anatomica del seno piriforme, che deve essere dilatato con il laringoscopio o con l'ipofaringoscopia per poter apprezzare la presenza di eventuali piccole lesioni altrimenti celate dalla plicatura mucosa. Importante è associare alla microlaringoscopia anche una esofagoscopia, che ha la duplice finalità di definire il limite inferiore della lesione e di accertare la possibile presenza di lesioni esofagee sincrone.

La valutazione TC e RM dell'ipofaringe, al pari di quella endoscopica, è fortemente condizionata dall'anatomia della regione, in particolare dal costante collabimento del lume. Risulta perciò utile l'acquisizione di scansioni TC durante la manovra di Valsalva, che favorisce la distensione dei seni piriformi, con possibilità di meglio definire la sede e l'estensione della neoplasia. Questa manovra funzionale, non facilmente eseguibile correttamente dal paziente, risulta più semplice in TC spirale poiché in pochi secondi, durante un'unica distensione dell'ipofaringe, può essere valutata tutta la zona di interesse, con riduzione degli artefatti da movimento. Piccoli tumori con sviluppo superficiale mucoso possono essere non riconoscibili nelle immagini TC e RM. L'endoscopia risulta, comunque, superiore alle metodiche di Imaging nella definizione precisa della sede della lesione; infatti TC e RM forniscono nel 36% dei casi dati inesatti soprattutto in presenza di tumori vegetanti del seno piriforme. TC e RM sono necessarie per dimostrare l'eventuale estensione profonda della neoplasia dell'ipofaringe; gli obiettivi sono, in particolare, la dimostrazione dell'eventuale infiltrazione del muscolo costrittore della faringe, delle cartilagini laringee, dei tessuti molli del collo e dello spazio paraglottico. Nei tumori estesi del seno piriforme l'imaging può dimostrare l'estensione all'apice (rilievo in alcuni casi difficilmente definibile con l'endoscopia) e definire la diffusione verticale profonda (soprattutto con l'impiego del piano coronale in RM).

Di particolare importanza nello staging preterapeutico dei carcinomi del seno piriforme è la dimostrazione del coinvolgimento delle cartilagini cricoide e tiroide. TC e RM dimostrano un pattern tipico di sviluppo laterale del carcinoma ipofaringeo con estensione lungo il versante interno del muscolo costrittore della faringe sino alla sua inserzione sul profilo esterno dello scudo tiroideo; è caratteristica, in questi casi, l'erosione della cartilagine tiroide dal pericondrio esterno a quello interno, con possibile infiltrazione, attraverso questa direttrice, dello spazio paraglottico. L'estensione alla cricoide è frequente per invasione dell'apice del seno piriforme o della regione retrocricoidea, con estensione precoce attraverso lo spazio tiro-

crico-aritenoideo nei tessuti profondi della laringe. Se il tumore si sviluppa nella parte superiore del seno piriforme e non raggiunge la cartilagine cricoide è possibile una chirurgia conservativa; se questo limite viene invece superato o se è coinvolta la regione retrocricoidea vi è indicazione ad un intervento demolitivo ed è comunque bassa la possibilità di guarigione con il trattamento radiante

Altra informazione critica per quanto riguarda la definizione dello sviluppo profondo del tumore dell'ipofaringe è l'estensione ai tessuti molli del collo; a questo proposito deve essere sottolineato che questa evenienza è più frequente per diffusione adenopatica extracapsulare che per invasione diretta del tumore primitivo attraverso il muscolo costrittore del faringe. La RM con l'impiego di sequenze Turbo T2 è più accurata della TC nel dimostrare il grado di infiltrazione muscolare e l'eventuale estensione nel collo.

Bibliografia

1. Antonelli AR, Nicolai P, Luzzago F, Tomenzoli D, Redaelli De Zinis LO.: Laringectomia orizzontale sopraglottica (LOS). *Acta Otorhinolaryngol Ital Supplement* 33: 27-37, 1991
2. Aspestrand F., Kolbenstvedt A., Boysen M.: Carcinoma of the hypopharynx: CT staging. *J Comput Assist Tomogr* 14: 72-76, 1990
3. Becker M, Zbären P, Delavelle J, et al. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology*; 203: 521-532, 1997
4. Becker M., Zbaren P., Laeng H. e Coll.: Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology* 194: 661-669, 1995
5. Brekel M.W.M., Castelijns J.A., Stel H.V. e Coll.: Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine needle aspiration cytology. *Radiology* 180, 457-461, 1991
6. Briggs RJ, Gallimore AP, Path MRC, Phelps PD, Howard DJ () Laryngeal imaging by computerized tomography and magnetic resonance following radiation therapy: a need for caution. *J Laryngol Otol* 107: 565-568, 1993
7. Carrat X, Francois JM, Carles D, Devars F, Traissac L. Laryngomucocoele as an unusual late complication of subtotal laryngectomy. Case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 107: 703-707, 1998
8. Casselman J.W., Faes W.: Pathology of the larynx and hypopharynx: MR findings. Abstract book EMRI course MRI of the Head and Neck, Bruxelles 21-25 marzo 1994
9. Chevalier D, Piquet JJ () Subtotal laryngectomy with cricohyoidopexy for supraglottic carcinoma: review of 61 cases. *Am J Surg* 168: 472-473, 1994
10. De Foer B, Hermans R, Van der Goten A, Delaere PR, Baert AL. Imaging feature in 35 cases of submucosal laryngeal mass lesions. *Eur Radiol*; 6: 913-919, 1996
11. Dullerud R. Johansen J.G., Dahl T. e Coll.: Influence of CT on tumor classification of laryngeal carcinomas. *Acta Radiol* 33: 314-318, 1992
12. Ferlito A, Olofsson J, Rinaldo A. Barrier between the supraglottis and the glottis: myth or reality? *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 106: 716-719, 1997
13. Fryback D.G., Thornbury J.R.: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 11: 88-94, 1991
14. Giron J., Joffre P., Serres-Cousine O. e Coll.: CT and MR evaluation of laryngeal carcinomas. *J Otolaryngol* 22: 284-293, 1993
15. Grandjean E., Debry C., Briche D. e Coll.: Correlation between anatomy and x-ray computed tomography in cancers of the pharyngo-larynx. Apropos of a prospective study of 35 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 110: 135-141, 1993
16. Gregor RT. The preepiglottic space revisited. Is it significant? *Am J Otolaryngol*; 11: 161-164, 1990
17. Han D-M, Yamashita K. The manner of spread of supraglottic carcinoma. *Larynx Jpn*; 2: 175-186, 1990
18. Hansberger HR. The larynx and hypopharynx. In: Hansberger HR, ed. *Handbook of Head and Neck Imaging*. Second edition. St. Louis: Mosby 1995: 224.
19. Ho CM, Lang HL, Wei WL. Pathological basis for resection of hypopharyngeal cancer. In:

- Proceedings of the Fourth International Conference on Head and Neck Cancer, Toronto, 28 July - 1 August 1996:149.
20. Juan C., Lopez-Moya J., Portell M.: The use of computerized axial tomography in the assessment of laryngeal neoplasms. A comparison between the clinical findings and anatomicopathological study. *Acta Otorrinolaringol Esp* 43: 89-91, 1992
 21. Kirchner JA. What whole organ sections contributed to the treatment of laryngeal cancer? *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 98: 661-673, 1989
 22. Korkmaz H, Çerezci NG, Akamansu H, Dursun E. A comparison of spiral and conventional computerized tomography methods in diagnosing various laryngeal lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 255: 149-154, 1998
 23. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D.: Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy: a partial laryngeal procedure for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99: 421-427, 1990
 24. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D.: Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope* 100: 735-741, 1990
 25. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a european organization for research and treatment of cancer phase III trial. EORTC head and neck cancer cooperative group. *J Natl Cancer Inst*; 88: 890-899, 1996
 26. Luzzago F, Nicolai P, Battaglia G, Maroldi R, Antonelli AR. Deformity of thyroid cartilage as a cause of false cord protrusion: study of 3 cases. In : Motta G, ed. *The New Frontiers of Oto-Rhino-Laryngology in Europe*. Bologna: Monduzzi Editore 1992: 369.
 27. Madison M.T., Remley K.B., Latchaw R.E. e Coll: Radiologic diagnosis and staging of the head and neck squamous cell carcinoma. *Radiol Clin North Am* 32: 163-181, 1994
 28. Mancuso AA, Hanafee WN. Larynx and hypopharynx.. In: Mancuso AA, Hanafee WN *Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Head and Neck*. Second edition. Baltimore: Williams & Wilkins 1985: 241.
 29. Maroldi R, Battaglia G, Maculotti P, Farina D, Chiesa A. Faringe - Cavo orale - Laringe. In: Simonetti G, Del Maschio A, Bartolozzi C, Passariello R, eds. *Trattato Italiano di Risonanza Magnetica*. Napoli: Idelson Gnocchi 1998: 766.
 30. Maroldi R, Battaglia G, Maculotti P, Farina D, Codazzi F, Chiesa A. Spiral CT vs. subsecond conventional CT in head and neck malignancies. In: Krestin GP, Glazer GM, eds. *Advances in CT IV. 4th International Scientific User Conference SOMATOM PLUS CT*. Rotterdam, Marzo 1998. Berlin: Springer Inc 1998; 74-75.
 31. Maroldi R, Battaglia G, Nicolai P, et al. CT appearance of the larynx after conservative and radical surgery for carcinomas. *Eur Radiol*; 7: 418-431, 1997
 32. McGuirt WF, Greven K, Williams D III, et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck*; 20: 208-215, 1998
 33. Mohr RM, Quenelle DJ, Shumrick DA.: Vertical fronto-lateral laryngectomy (hemilaryngectomy). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 109: 384-395, 1983
 34. Mukherji SK, Castillo M, Huda W, et al. Comparison of dynamic and spiral CT for imaging of the glottic larynx. *J Comput Assist Tomogr*; 19: 899-904, 1995
 35. Mukherji SK, Mancuso AA, Kotzur IM, Mendenhall WM, Kubilis PS, Tart RP, Freeman D,
-

- Lee WR.: Radiologic appearance of the irradiated larynx. Part II: primary site response. *Radiology* 193: 149-154, 1994
 36. Mukherji SK, Mancuso AA, Kotzur IM, Mendenhall WM, Kubilis PS, Tart RP, Lee WR, Freeman D.: Radiologic appearance of the irradiated larynx. Part I: expected changes. *Radiology* 193: 141-148, 1994
 37. Mukherji SK, Mancuso AA, Medenhall W, et al. Can pretreatment CT predict local control of T2 glottic carcinomas treated with radiation therapy alone? *AJNR*; 16: 655-662, 1995
 38. Nakayama M, Brandeburg JH. Clinical understimation of laryngeal cancer. Predictive indicators. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 119: 950-957, 1993
 39. Peretti G, Cappiello J, Nicolai P, Smussi C, Antonelli AR.: Endoscopic laser excisional biopsy for selected glottic carcinomas. *Laryngoscope* 104: 1276-1279, 1994
 40. Phelps P.D.: Carcinoma of the larynx: the role of imaging in staging and pre-treatment assessments. *Clin Radiol* 46: 77-83, 1992
 41. Rao V.M., Flanders A.E., Tom B.M.: MRI and CT atlas of correlative imaging in otolaryngology. Martin Dunitz, London 1992
 42. Righi PD, Kelley DJ, Ernst R, et al. Evaluation of prevertebral muscle invasion by squamous cell carcinoma. Can computed tomography replace open neck exploration? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 122: 660-663, 1996
 43. Robert Y, Rocourt N, Chevalier D, Duhamel A, Carcasset S, Lemaitre L. Helical CT of the larynx: a comparative study with conventional scan. *Clin Radiol*; 51: 882-885, 1996
 44. Saleh E.M., Mancuso A.A., Alhussaini A.A.: Computed Tomography of primary supraglottic cancer: clinical importance of typical spread pattern. *Head Neck* 14: 125-132, 1992
 45. Saleh E.M., Mancuso A.A., Stringer S.P.: CT of submucosal and occult laryngeal masses. *J Comput Assist Tomogr* 16: 87-93, 1992
 46. Serafini I (1990) Laringectomia glottico-sottoglottica. In: Carlon G (ed) *Il carcinoma della laringe dalla patologia alla clinica*. Piccin, Padova, pp 289-293
 47. Silverman PM, Zeiberg AS, Sessions RB, Troost TR, Zeman RK. Three-dimensional imaging of the hypopharynx and larynx by means of helical (spiral) computed tomography. Comparison of radiological and otolaryngological evaluation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 104: 425-431, 1995
 48. Steinkamp H.J., Zwicker C., Mathe F. e Coll.: Computed Tomography: the TNM staging of laryngeal carcinoma. *Röfo* 157: 167-174, 1992
 49. Stell PM (1991) Total laryngectomy. In: Silver CE (ed) *Laryngeal Cancer*. Thieme, Stuttgart New York, pp 212-223
 50. Stiglbauer R, Steurer M, Schimmerl S, Kramer J. MRI of cartilaginous tumours of the larynx. *Clin Radiol*; 46: 23-27, 1992
 51. Sulfaro S., Querin F., Barzan L. e Coll.: Pathologic assessment of computerized tomography accuracy for the evaluation of the laryngeal cartilaginous framework in laryngopharyngeal carcinomas. *Tumori* 75: 156-162, 1989
 52. Suojanen IN, Mukherji SK, Wippold FJ. Spiral CT of the larynx. *AJNR*; 15: 1579-1582, 1994
 53. Tart R.P., Mukherji S.K., Lee W.R. e Coll.: Value of laryngeal cartilage sclerosis as a predictor of outcome in patients with stage T3 glottic cancer treated with radiation therapy. *Radiology* 192: 567-570, 1994
-
-

54. Thabet H, Session DG, Gado MH, Gnepp DA, Harvey JE, Talaat M. Comparison of clinical evaluation and computed tomographic diagnostic accuracy for tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*; 106: 589-594, 1996
 55. Viani L, Stell PM, Dalby JE.: Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma. *Cancer* 67: 577-584, 1990
 56. Weinstein GS, Laccourreye O, Brasnu D, Tucker J, Montone K. Reconsidering a paradigm: the spread of supraglottic carcinoma to the glottis. *Laryngoscope*; 105: 1129-1133, 1995
 57. Williams DW III. Imaging of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am*; 30: 35-58, 1997
 58. Zamora R.L., Harvey J.E., Sessions D.G. e Coll.: Clinical staging for primary malignancies of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 103: 69-77, 1993
 59. Zbären P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. *Cancer*; 77: 12263-12273, 1996
 60. Zbären P, Becker M, Lang H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *Eur Arch Otolaryngol*; 254 (Suppl 1): 117-122, 1997
 61. Zeitels SM, Vaughan CW, Domanowski GF.: Endoscopic management of early supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99: 951-956, 1990
-
-



LA CHIRURGIA DI RECUPERO E PROGRAMMATA DOPO CHEMIO-RADIOTERAPIA PER CARCINOMA LARINGEO / FARINGEO

L. BARZAN*, D. POLITI*, G. FRANCHIN[°], E. VACCHER§, E. MINATEL[°], C. GOBITTI[°]

* Unità Operativa ORL, Azienda Ospedaliera "S.Maria degli Angeli", Pordenone.

[°] Unità Operativa di Radioterapia, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano.

§ Unità Operativa Oncologia Medica A, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano.

La chirurgia di recupero può essere sostanzialmente considerata come un'arma "a doppio taglio": se per un verso costituisce la migliore opzione in caso di recidiva, d'altro lato può non essere risolutiva e gravare sul paziente con una mutilazione difficilmente accettabile. In linea generale, in oncologia ORL vale l'affermazione che la migliore opportunità di guarire un carcinoma è costituita dalla terapia più idonea al momento della diagnosi iniziale, poiché il trattamento della recidiva dà usualmente risultati inferiori a quello del paziente naif (1). Quando però l'approccio chirurgico iniziale dovrebbe comprendere la laringectomia totale, in casi selezionati è possibile optare per un trattamento chemio-radioterapico con finalità di preservazione d'organo, con la consapevolezza che vi saranno degli insuccessi e che una parte non trascurabile di questi pazienti andrà incontro a chirurgia di recupero, con tutti i problemi ad essa correlati.

Scopo di queste note è quello di esaminare i principali aspetti del recupero chirurgico dopo trattamenti di preservazione della laringe, verificando i dati della letteratura e la casistica del nostro comitato di patologia.

La chirurgia di N.

Fin dal primo e fondamentale studio dei Veterans (2) si è osservato che T ed N possono avere risposta diversa alle terapie, che la persistenza di N dopo chemioterapia ha significato prognostico sfavorevole e che in talune circostanze è opportuno diversificare il trattamento di T e di N. Secondo il razionale ed il timing dell'intervento, si possono configurare alcune opzioni.

Chirurgia "precoce" prima della radioterapia. La constatazione che la mancata risposta completa su N dopo chemioterapia comporta una prognosi sfavorevole nonostante la chirurgia di recupero, per progressione di malat-

tia sul collo, ha indotto a proporre (3) e ad attuare (4) lo svuotamento laterocervicale isolato prima della radioterapia nel gruppo di pazienti con persistenza di N dopo chemioterapia. Con questo trattamento non sono stati notati complicanze, ritardi nell'inizio della radioterapia, differenze nei pattern di recidiva o differenze nella sopravvivenza, rispetto al gruppo di pazienti con risposta completa su N dopo chemioterapia, che non hanno ricevuto svuotamento laterocervicale (4). Chiaramente questo approccio comporta una buona coordinazione nel gruppo di specialisti (oncologo medico, chirurgo testa e collo, radioterapista) che si fanno carico della terapia del paziente e non può essere considerato in protocolli di chemio-radioterapia concomitanti o alternanti.

Chirurgia programmata dopo chemio-radioterapia. La minore probabilità di ottenere una reale remissione completa su N rispetto a T, la difficoltà che spesso si incontra nel valutare un collo (sia clinicamente che con l'imaging) dopo una terapia combinata, la possibilità che l'eventuale ripresa evolutiva su N non avvenga con un pattern di crescita espansiva di tipo nodulare ma come infiltrazione diffusa nel contesto di esiti fibrocatrizziali e che si renda evidente quando è già avvenuto il coinvolgimento di strutture quali arteria carotide, nervi vago o ipoglosso, muscoli prevertebrali, suggeriscono questo tipo di atteggiamento indipendentemente dalla risposta clinica di N. E' stato valutato (5) non esserci relazione tra risposta radiologica completa o parziale su N e presenza di residuo microscopico di neoplasia. La chemio-radioterapia vengono ritenute adeguate per il controllo definitivo di un collo N1 e lo svuotamento pianificato comunque, viene indicato dai più (5-9) se la classe iniziale di N era ≥ 2 o, da taluno (10), solo se era N3. Il tipo di procedura adottato varia in relazione alle situazioni cliniche (radicale, radicale modificato), va rimarcato tuttavia che alcuni (5,9) giudicano fattibile uno svuotamento selettivo. Vengono attese 6-8 settimane dal termine della radioterapia per attendere il termine della tossicità acuta e dar modo al trattamento di completare l'effetto biologico sui tessuti. Il razionale di questa scelta terapeutica è confermato dal reperto istopatologico di pN+ dal 18% (7) al 35% (5). Le recidive locali vengono così ridotte e lo stadio patologico dei linfonodi è ritenuto fattore prognostico per le possibili ricadute locali (8) e per la sopravvivenza specifica (6).

Chirurgia per persistenza di N dopo la terapia. La chirurgia, secondo alcuni, può essere considerata solo se la regressione è stata clinicamente o radiologicamente (TAC, RMN) incompleta (11).

Chirurgia per recidiva. La morbidità dello svuotamento programmato di routine dopo il trattamento e la constatazione che in alcuni casi non è necessario (pazienti pN0) ed in alcuni inutile (nel collo già sottoposto a svuotamento l'eventuale recidiva successiva è spesso irrecuperabile), ha indotto

alcuni a tenere solo sotto osservazione i pazienti che hanno ottenuto una risposta completa (12).

La chirurgia di T.

L'edema cronico, la fibrosi dei tessuti, la diffusione neoplastica sottomucosa contribuiscono a rendere talora tardiva la diagnosi di recidiva, con TAC e RMN a volte incapaci, soprattutto nei primi mesi dopo il trattamento, di discriminare tra persistenza-recidiva ed esito cicatriziale. Se ad una diagnosi tardiva si somma un performance status scaduto come conseguenza di malnutrizione e di deterioramento delle condizioni generali, ci si spiega perché solo una parte di pazienti possano essere sottoposti a recupero chirurgico (13).

Chirurgia di recupero dopo il fallimento di una preservazione d'organo con chemio-radioterapia significa che il tumore precedentemente non era suscettibile di interventi conservativi: lo diventa se la diagnosi di recidiva è precoce? Mancano ancora studi anatomopatologici adeguati che ci possano indicare se lo shrinkage chemio-radioindotto è concentrico e la malattia residua è tutto quello che noi macroscopicamente vediamo o se, nel corso della regressione tumorale rimangono in sede dei microfocolai che ad un certo punto possono riprendere la loro evoluzione. In altri termini, in caso di diagnosi di recidiva molto precoce non sappiamo con sicurezza se tarare la nostra resezione su quello che vediamo o se tenere presente l'estensione iniziale della neoplasia.

La valutazione dei margini può essere problematica e sono stati riportati anche il 35% di margini infiltrati all'esame istopatologico definitivo (14).

Un altro problema è che cosa fare sulle aree linfatiche già trattate con chemio-radioterapia, quando si debba eseguire una chirurgia di recupero su T ed il collo sia N0: verosimilmente il miglior atteggiamento è lo svuotamento linfonodale in considerazione che comunque attraverso il collo si deve chirurgicamente passare e che, in un contesto del genere, è segnalato il 17% di metastasi occulte (15).

Complicanze.

La possibilità di complicanze postoperatorie è stata variamente quantificata in relazione all'esperienza dei singoli autori: un fattore poco considerato è la qualità della radioterapia, che sicuramente è in grado di influenzare in modo determinante il trofismo e la vitalità dei tessuti. Sassler (16) riporta il 61% di complicanze maggiori, che salgono al 77% se l'intervento viene effettuato nei primi 12 mesi dopo la radioterapia, con il 50% di fistole e l'11% di mortalità. Lavertu (17) riferisce il 60% di complicanze globali (20% maggiori) dopo chirurgia di salvataggio vera e propria e solo il 31% (3.4% maggiori) dopo svuo-

tamenti programmati, senza differenza se la radioterapia precedente era stata associata o meno alla chemioterapia. Nella casistica di Davidson (18) il 27% dei pazienti ha complicanze, senza differenze se la radioterapia era stata standard o iperfrazionata. Yuen (19) ha il 25% di fistole ed il 7% di mortalità, Leòn (13) il 21% di complicanze, Kraus (14) il 42% di complicanze maggiori, comprese fistole nel 39%, con il 3% di mortalità, Newman (20) il 35.3% di complicanze dopo trattamento con chemioterapia neoadiuvante seguita da chemio-radioterapia concomitanti. Davidson (21), analizzando solo le complicanze dopo svuotamento programmato, ne riporta nel 38%, più frequenti se la radioterapia era stata superiore ai 70 Gy, se l'albuminemia preoperatoria era inferiore a 38 g/L e se i drenaggi venivano rimossi prima della terza giornata. Panje (22) descrive 7 casi di complicanze tardive, insorte mediamente 22 giorni dopo l'intervento.

Risultati, fattori prognostici.

Il gruppo del Memorial (14) ritiene che la contemporanea recidiva di T ed N non costituisca un ostacolo alla chirurgia di recupero e riporta una sopravvivenza globale a 2 anni del 32% , sopravvivenza per la specifica malattia del 38%, migliore per i tumori laringei rispetto ai non laringei; una sopravvivenza libera da malattia a 2 anni del 53% con i margini di resezione microscopicamente liberi e dell'11% se infiltrati, non significative differenze nella sopravvivenza in relazione allo stato patologico dei linfonodi. Il gruppo di Barcellona (13) correttamente riferisce che solo il 67% dei pazienti con recidiva hanno potuto essere operati e questi hanno una sopravvivenza a 5 anni del 57%, con una prognosi meno favorevole per le recidive isolate su N rispetto a quelle su T o su T ed N e senza significato prognostico per l'intervallo libero da malattia. Il team di Toronto (18) ha una sopravvivenza a 3 anni del 22% e fattori prognostici individuati nella classe di T alla recidiva, non in quella pretrattamento, nello stato patologico dei linfonodi e dei margini di resezione. I chirurghi di Hong Kong (19) riconoscono come fattore prognostico fondamentale il pN con 45% di sopravvivenza aggiustata a 5 anni se N0 rispetto a 22% se N+.

Goodwin (1) in una recente meta analisi globale sulla chirurgia di recupero in oncologia testa e collo trova una sopravvivenza media del 37% a 3 anni e del 36.4% a 5 anni (a significare che gli insuccessi avvengono tutti precocemente) migliori per il cavo orale e laringe rispetto alla faringe, una sopravvivenza media libera da malattia a 2 anni del 36.3%, una mortalità perioperatoria del 5.2%, complicanze totali 39%, complicanze "maggiori" 27%, fattore prognostico lo stadio della malattia. Lo stesso autore, in uno studio prospettico, riferisce una sopravvivenza media di 21.5 mesi, migliore per il sesso maschile, correlata a stadio alla recidiva, sede (prognosi miglio-

ri per laringe e cavo orale rispetto a faringe e collo), non correlata all'intervallo libero, peggiore se la chemioterapia era stata precedentemente impiegata; sopravvivenza libera da malattia a 2 anni del 44%, correlata allo stadio e non a sede di T o a stadio iniziale o a intervallo libero, peggiore se precedente chemioterapia, con mortalità perioperatoria del 1.8%, complicanze "significative" nel 20.2% correlate allo stadio. Goodwin conclude che, dei pazienti che hanno chirurgia di recupero in stadio III, 1/3 vive almeno 2 anni senza recidiva, ma _ recidivano entro 14 mesi e muoiono entro 22; se in stadio IV, meno di _ vive almeno 2 anni senza recidiva e _ recidivano entro 5 mesi e muoiono entro 9.

Casistica Pordenone-Aviano.

Dal gennaio 1995 all'agosto 2001 sono stati trattati con chemioterapia (cisplatino e fluorouracile neoadiuvanti o concomitanti) e radioterapia con finalità di preservazione della laringe 127 pazienti (pz) con carcinoma squamocellulare. 110 erano maschi e 17 femmine, età media 62 anni (range 42-86). La sede di origine della malattia era in 30 la laringe, in 49 l'ipofaringe e in 48 l'orofaringe. Lo staging clinico era: 2 T1, 27 T2, 68 T3, 29 T4; 35 N0, 24 N1, 12 N2a, 24 N2b, 26 N2c, 6 N3. 2 pz sono deceduti in corso di terapia. Alla fine del trattamento 105 (84%) erano in remissione completa e 20 (16%) avevano persistenza di malattia. 17 sono stati sottoposti a chirurgia di recupero: 8 a laringectomia totale, 5 a laringectomia totale + ipofaringectomia parziale, 3 laringectomia totale + glossectomia totale, 1 faringectomia laterale, sempre con svuotamento laterocervicale bilaterale. Staging patologico: 1 pT1N0, 1 pT1N1R+, 1 pT2N2bR+, 1 pT3N0, 1 pT3N2bR+, 4 pT3N2cR+, 4 pT4N0, 1 pT4N2bR+, 3 pT4N2c (2 R+, 1 R-), margini di resezione microscopicamente infiltrati in un solo caso. Di questi 17pz, 9 (53%) hanno successivamente avuto ripresa di malattia (2 recidive su T, 2 su N, 2 metastasi a distanza).

I pz che hanno ottenuto remissione completa con la chemio-radioterapia, ma che inizialmente avevano linfonodi => 3 cm o aderenti ai piani intermedi del collo, sono stati sottoposti a svuotamento programmato a due mesi dal termine della radioterapia. In 31 pz è stato eseguito svuotamento laterocervicale (5 livelli) con il reperto anatomopatologico di 12 pN0, 6 pN1 (1 R+), 11 pN2bR+, 1 pN2cR-, 1pN3R+.

Dei 105 pz inizialmente in remissione completa:

- 16 (15%) sono successivamente recidivati su T e sono stati trattati con: 3 laringectomie totali, 9 laringectomie totali + ipofaringectomie parziali, 4 laringectomie totali + glossectomie totali. La stadiazione anatomopatologica di questo gruppo è stata: 3 pT1N0, 1 pT1N2cR-, 1pT2N1R+, 1pT1N2aR+, 2 pT3N0, 6 pT4N0, 2 pT4N2cR+, tutti con margini di resezione liberi.

- 5 (5%) sono recidivati su N, sono stati sottoposti a svuotamento latero-cervicale con reperto di 2 pN1R+, 1 pN2aR+, 2 pN2bR+ (di cui uno successivamente recidivato anche su T e sottoposto a laringectomia totale + ipofaringo-esofagectomia cervicale subtotale).

Dei pz comunque trattati con chirurgia, 30 (60%) hanno sviluppato complicanze: 11 fistole faringocutanee (di cui 3 tardive, comparse oltre 15 giorni dall'intervento), 19 seromi, che hanno richiesto medicazioni in 22 casi, in 5 casi chirurgia semplice, in 3 casi chirurgia con lembi. Un pz è deceduto per rottura della carotide secondaria a fistola tardiva.

Dei 127 pz arruolati, attualmente 84 (66%) sono viventi e liberi da malattia con un follow-up mediano di 34 mesi (range 2-77). Dei 34 pz globalmente operati su T, 19 (56%) sono viventi e liberi da malattia, (7 recidive ulteriori su T, 3 su N, 3 su M, 2 deceduti per altre cause). Dei 31 pz che hanno ricevuto chirurgia programmata su N, 21 (68%) sono viventi in remissione completa (4 recidive su N e 5 su M, 1 decesso per altre cause). Dei 5 pz operati per recidiva di N, 3 sono in remissione completa (1 recidiva su T ed 1 su M). Globalmente il 73% dei pz arruolati e viventi hanno a tutt'oggi conservato la loro laringe.

Commento.

Gli studi randomizzati che confrontano la chirurgia + radioterapia versus chemioterapia + radioterapia (+ eventuale chirurgia di recupero) nel carcinoma laringeo o ipofaringolaringeo avanzato non hanno riscontrato significative differenze di sopravvivenza tra i due bracci (2, 23): i pazienti con tumori biologicamente aggressivi e sopravvissuti alla chemio-radioterapia, a prognosi sfavorevole, passano (tranne quelli che diventano inoperabili o che sviluppano metastasi a distanza) attraverso l'intervento chirurgico e la chirurgia di recupero ha, in questo contesto, una sopravvivenza peggiore rispetto alla chirurgia in prima istanza (24). La fibrosi ed il diverso pattern di crescita della neoplasia nel tessuto cicatriziale, più di tipo infiltrativo o per satellitosi che di tipo espansivo, la maggiore difficoltà nella dissezione e nella discriminazione macroscopica del tumore, ma anche nello stabilire i limiti microscopici, aumentano le possibilità che cellule tumorali rimangano in sede. Inoltre, se l'esame istopatologico sul pezzo operatorio dimostra margini di resezione infiltrati o "stretti" o linfonodi con estensione metastatica extracapsulare, usualmente non vi sono ulteriori possibilità di trattamento adiuvante e questo espone a maggior rischio di ulteriore recidiva, non recuperabile. Sono auspicabili ricerche sulle possibilità di integrazioni con altre terapie per ridurre l'impatto negativo di tali fattori di rischio. Al momento, poichè la prognosi è dipendente non dallo stadio iniziale, ma da quello al momento della recidiva (1,18), ogni sforzo va compiuto per anti-

cipare il più possibile la diagnosi di recidiva. Tale scopo è forse meglio perseguibile nel contesto del comitato pluridisciplinare di patologia, che si fa carico del paziente dal momento della condivisione del programma terapeutico a tutto il follow up. L'utilizzo della PET per evitare interventi tardivi (o inutili come gli svuotamenti pN0) è oggetto di investigazione promettente, come pure lo studio di markers affidabili, prognostici per l'efficacia del trattamento chemio-radioterapico (24,25). Sono sicuramente necessari studi prospettici sulla sicurezza oncologica di atteggiamenti chirurgici meno aggressivi sia nei riguardi delle aree linfatiche cervicali che della sede del tumore primitivo. E' comunque sempre raccomandabile che ogni paziente abbia, in ogni fase dell'iter terapeutico, informazioni adeguate, il più obiettive possibile, sulle reali possibilità e sulle opzioni alternative esistenti.

Bibliografia

- 1) Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 110(Suppl 93):1-18,2000.
- 2) Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324:1685-90,1991.
- 3) Wolf GT, Fischer SG. Effectiveness of salvage neck dissection for advanced regional metastases when induction chemotherapy and radiation are used for organ preservation. *Laryngoscope* 102:934-9,1992.
- 4) Thomas GR, Greenberg J, Wu KT et al. Planned early neck dissection before radiation for persistent neck nodes after induction chemotherapy. *Laryngoscope* 107:1129-37,1997.
- 5) Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H, et al. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:950-6,2000.
- 6) Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* 19:559-66,1997.
- 7) Strasser MD, Gleich LL, Miller MA, Saavedra HI, Gluckman JL. Management implications of evaluating the N2 and N3 neck after organ preservation therapy. *Laryngoscope* 109:1776-80,1999.
- 8) Newkirk KA, Cullen KJ, Harter KW, et al. Planned neck dissection for advanced primary head and neck malignancy treated with organ preservation therapy: disease control and survival outcomes. *Head Neck* 23:73-9,2001.
- 9) Robbins KT, Wong FS, Kumar P, et al. Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:670-5,1999.
- 10) Sanguineti G, Corvò R, Benasso M, et al. Management of the neck after alternating chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 21:223-8,1999.
- 11) Clayman GL, Johnson CJ, Morrison W, Ginsberg L, Lippman SM. The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127:135-9,2001.
- 12) Narayan K, Crane CH, Kleid S, Hughes PG, Peters LJ. Planned neck dissection as an adjunct to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: for some or for all? *Head Neck* 21:606-13,1999.
- 13) Leòn X, Quer M, Orùs C, et al. Results of salvage surgery for local or regional recurrence after larynx preservation with induction chemotherapy and radiotherapy. *Head Neck* 23:733-8,2001.
- 14) Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, et al. Salvage laryngectomy for unsuccessful larynx preservation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:936-41,1995.

- 15) Wax MK, Touma BJ. Management of the N0 neck during salvage laryngectomy. *Laryngoscope* 109:4-7,1999.
- 16) Sessler AM, Esclamado RM, Wolf GT. Surgery after organ preservation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:162-5,1995.
- 17) Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ, et al. Comparison of surgical complications after organ preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:401-6,1998.
- 18) Davidson J, Keane T, Brown D, et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:420-4,1997.
- 19) Yuen APW, Wei WI, Ho CM. Results of surgical salvage for radiation failures of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:405-9,1995.
- 20) Newman JP, Terris DJ, Pinto HA, et al. Surgical morbidity of neck dissection after chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106:117-21,1997.
- 21) Davidson BJ, Newkirk KA, Harter KW et al. Complications from planned, posttreatment neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:401-5,1999.
- 22) Panje WR, Namon AJ, Vokes E, Haraf DJ, Weichselbaum RR. Surgical management of the head and neck cancer patient following concomitant multimodality therapy. *Laryngoscope* 105:97-101,1995.
- 23) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer. Preliminary results of an European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Int Cancer Inst* 88:890-9,1996.
- 24) Koch WM. Head and neck surgery in the era of organ preservation therapy. *Seminars Oncology* 27 suppl 8:5-12,2000.
- 25) Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck* 23:933-41,2001.

LE LARINGECTOMIE SUBTOTALI RICOSTRUTTIVE

E. DE CAMPORA, M. RADICI, G. BICCILOLO

Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

Divisione di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-facciale

Primario: Prof. E. de Campora

INTRODUZIONE

Nell'ambito della chirurgia oncologica della laringe, le laringectomie sopra-cricoides hanno consentito di estendere considerevolmente il panorama degli interventi conservativi.

Fino agli inizi degli anni '70 il cancro della laringe veniva trattato, in oltre l'80% dei casi, con interventi demolitivi. Ai nostri giorni il ricorso ad interventi radicali non eccede il 30% rivolgendosi soprattutto alle più estese forme di neoplasie giunzionali ipofaringo-laringee, a quelle con marcata estensione sottoglottica e a pazienti con scadute condizioni generali (pneumopatie – cardiopatie scompensate – età avanzata), non in grado di affrontare le possibili complicazioni post-operatorie correlate con la chirurgia parziale orizzontale della laringe.

L'esperienza maturata nella nostra vita professionale ci consente di rivolgere uno sguardo panoramico alla evoluzione delle tecniche "ricostruttive", alle loro fasi di applicazione clinica e al significato che, anno dopo anno, la chirurgia sopra-cricoides ha assunto nell'ambito delle tecniche operatorie della laringologia oncologica.

La storia delle laringectomie sopra-cricoides può essere riassunta in 3 fasi essenziali: una prima fase di entusiasmo in cui la possibilità di ricostruire il "carrefour" aereo-digestivo superiore (con il conseguente recupero fisiologico della respirazione e della competenza pneumo-fonica) indusse molti Chirurghi a sperimentare le laringectomie "ricostruttive"; una seconda fase di ripensamento in cui le complicazioni (spesso a decorso infausto) indussero al temporaneo abbandono della chirurgia sopra-cricoides; una terza fase (avviata agli inizi degli anni '80) in cui le tecniche "ricostruttive" hanno progressivamente guadagnato un posto di rilievo nella chirurgia della laringe grazie anche all'affinamento delle tecniche, alla formulazione di precise indi-

cazioni e controindicazioni oncologiche e cliniche, al miglioramento delle tecniche anestesiológicas e della antibiotico-profilassi post-operatoria.

Con il trascorrere degli anni e con il maturare dell'esperienza in un numero crescente di Centri, le tecniche di laringectomia "sopra-cricoidea" hanno progressivamente mutato la loro fisionomia anche grazie al pressochè contemporaneo sviluppo della laser chirurgia endoscopica.

Si è sostanzialmente assistito ad un cambiamento delle indicazioni. Le tecniche sopra-cricoidee hanno assunto il ruolo di chirurgia di elezione nel caso di tumori T2 grandi (trans-glottici) e di T3 (glottici e glottico-sopra-glottici) abbandonando le indicazioni per i tumori ad esclusiva localizzazione glottica e divenendo vera alternativa alla laringectomia totale.

Anche le limitazioni anagrafiche all'impiego delle laringectomie sopra-cricoidee hanno con il tempo subito una evoluzione. Agli inizi degli anni '80 molti Autori erano concordi nel definire "cut-off limit" il 65° anno di età. Tutti oggi giorno adottano una valutazione più clinica che anagrafica considerando quale vera controindicazione di ordine generale, le condizioni cardio-respiratorie proibitive più che la sola età del paziente.

Scopo del presente contributo è quello di valutare lo "stato dell'arte" delle laringectomie sopra-cricoidee attraverso la nostra personale esperienza clinica che raccoglie casi osservati e trattati attraverso un periodo ventennale di attività laringologica.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

L'individuazione di precise indicazioni chirurgiche rappresenta il cardine di ogni intervento oncologico. Tali principi devono essere tanto più rigorosi quanto più conservativo vuol essere la resezione chirurgica.

Le recidive insorte dopo chirurgia funzionale possono essere infatti dominate con estrema difficoltà a causa di una diffusione imprevedibile del tessuto neoplastico, prodotto da "affastellamenti" iatrogeni dei piani anatomici e dalla creazione di vie di "fuga" artificiali e spesso difficili da individuare con le indagini endoscopiche di routine e non sempre facilmente interpretabili, almeno in fase precoce, attraverso l'imaging.

Nell'ambito delle laringectomie sopra-cricoidee, sia l'intervento di Labayle che quello di Majer-Piquet, riconoscono indicazioni autonome, differenziate ed estremamente precise non suscettibili di deroghe, pena il rischio di clamorosi insuccessi.

Per entrambe le tecniche valgono le limitazioni prodotte dalle condizioni generali del paziente (cardiopatie scompensate, pneumopatie, condizioni scadute, sindromi depressive o psico-nevrosi border-line).

La laringectomia sopra-cricoidea sec. Majer-Piquet è indicata nel caso di:

- tumori estesi dal piano glottico alle cavità ventricolari e alle false corde
- tumori con coinvolgimento della faccia inferiore della corda vocale e, marginalmente, anche della regione sottoglottica (per un tratto non eccedente 0.5 cm)
- motilità cordale conservata, limitata o abolita
- assenza di coinvolgimento, anche marginale, del petiolo epiglottico

Costituiscono controindicazione assoluta a tale tecnica di laringectomia sopra-cricoidea, l'infiltrazione epiglottica ed il massivo interessamento del cono sottoglottico.

A tale proposito è bene considerare come la sede sottoglottica abbia uno sviluppo obliquo, a causa della posizione anatomica delle corde vocali, essendo più ampia al di sotto della commisura anteriore (circa 1.5 cm prima di giungere a lambire il margine superiore dell'anello cricoideo) e progressivamente meno "alta" man mano che ci avvicina alla aritenoidi (praticamente in contatto con il castone cricoideo).

E' intuibile il diverso significato di una estensione sotto-commissurale del tumore rispetto ad una estensione sotto-cordale posteriore (condizione quest'ultima che spesso

impedisce l'esecuzione di una laringectomia sub-totale ricostruttiva).

La laringectomia sopra-cricoidea sec. Labayle consente, rispetto alla tecnica di Majer-Piquet, anche il trattamento di lesioni coinvolgenti l'epiglottide, riconoscendo, per il resto, controindicazioni simili.

Tra le limitazioni non univoche alle laringectomie sub-totali, vanno considerate l'infiltrazione dello spazio para-glottico e l'infiltrazione cartilaginea. Nel primo caso è ormai comunemente accettata l'effettuabilità chirurgica nel caso di un limitato coinvolgimento dello spazio paraglottico superiore pur nella necessità di controllare, mediante prelievi bioptici al congelatore, l'integrità dello spazio paraglottico residuo.

Per quanto attiene al coinvolgimento cartilagineo, limitate infiltrazioni dello scudetto cartilagineo tiroideo (in corrispondenza dell'apice commissurale e dell'1/3 paracommissurale dell'ala) sono ancora suscettibili di una chirurgia funzionale considerando come l'intervento preveda la completa asportazione dell'area coinvolta.

La necessità di procedere ad un trattamento profilattico o terapeutico del collo (anche se bilaterale) non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia sopra-cricoidea anche se è prevedibile un più lungo tempo di riabilitazione funzionale del paziente.

Analisi dei fattori di rischio e selezione dei pazienti

Nella valutazione dei pazienti candidati alla chirurgia ricostruttiva riveste cruciale importanza la codificazione di un preciso protocollo diagnostico al fine di una corretta selezione delle indicazioni e una pianificazione del programma terapeutico.

In tale ambito è fondamentale l'individuazione di alcuni fattori di rischio oncologico che risultano determinanti ai fini chirurgici e prognostici: tra questi, consideriamo in particolare la fissità cordale, l'infiltrazione cartilaginea, l'invasione della loggia io-tiro-epiglottica,

Fissità cordale

La presenza di una riduzione/abolizione della motilità cordale, sostenuta da una infiltrazione del muscolo vocale costituisce una condizione anatomo-oncologica assai diversa dalla fissità sostenuta dalla estensione del tumore al lo spazio paraglottico o da blocco aritenoideo.

Nel primo caso, infatti, i limiti del tumore vengono circoscritti dalla resezione sopra-cricoidea e quindi l'intervento funzionale può essere impiegato con garanzia di soddisfacenti risultati a distanza.

Nel caso di infiltrazione paraglottica e di fissità aritenoidea le possibilità di "fuga" del tumore dai limiti della resezione sopra-cricoidea sono assai elevati dovendo sollecitare il chirurgo alla massima prudenza, anche se va sottolineato che lo spazio paraglottico viene comunque asportato nel corso di una laringectomia sopra-cricoidea. E' tuttavia importante considerare come dallo spazio paraglottico il tumore possa estendersi in basso verso il cono elastico superando quindi i limiti caudali della laringectomia. E' inoltre possibile l'esteriorizzazione del tumore attraverso lo spazio crico-tiroideo laterale con colonizzazione secondaria del lobo tiroideo o, a "colata" del trigono tracheo-esofageo.

La fissità della aritenoide da blocco neoplastico diretto può ancora essere suscettibile di un trattamento funzionale.

Va tuttavia tenuto conto della possibilità di una colonizzazione della regione sotto-aritenoidea e di quella retro-cricoidea (per diffusione lungo le fibre del muscolo inter-aritenoideo o del muscolo crico-aritenoideo laterale).

La fissità cordale (T3) va pertanto correttamente diagnosticata in sede pre-operatoria attraverso esame endoscopico (tele-video-laringoscopia diretta - strobolaringoscopia - microlaringoscopia) e attraverso indagini di imaging (TC ad alta definizione, RM).

Va inoltre considerato come l'esame istologico intra-operatorio costituisce un accorgimento indispensabile al fine di controllare l'indennità dei margini di sezione.

Nella nostra esperienza clinica sono compresi 65 casi di tumori laringee classificate come T3 (fissità della corda vocale) .

Quarantanove pazienti sono stati complessivamente curati dall'intervento sopra-cricoideo (75.3%).

In 44 casi la motilità cordale era sostenuta da una infiltrazione diretta del muscolo vocale; in 12 da estensione allo spazio paraglottico e in 9 da blocco aritenoideo.

Nel gruppo con infiltrazione cordale abbiamo impiegato una laringectomia sec. Labayle in 37 casi e una laringectomia sec Majer-Piquet in 7 casi.

In tale gruppo, abbiamo potuto registrare una recidiva locale in otto dei quarantaquattro pazienti trattati (18.1%).

In particolare abbiamo potuto registrare una recidiva locale in 6 dei 37 pazienti trattati con tecnica di Labayle (16.2%) ed in due dei pazienti trattati con tecnica di Majer-Piquet (28.5%).

E' interessante notare come la recidiva si sia registrata in 4/12 dei pazienti con fissità cordale da infiltrazione dello spazio paraglottico (33.3%) e in 7/9 di quelli con blocco neoplastico aritenoideo (77.7%).

Le modalità di comparsa della recidiva sono risultate assai subdole. La diagnosi di recidiva è così stata posta tardivamente e solo in un caso è stato possibile recuperare il paziente con protocollo radio-chirurgico (infiltrazione paraglottica). Nei 7 casi recidivati con infiltrazione aritenoidea la recidiva è apparsa suscettibile di trattamento di recupero solo in un caso.

Anche tale paziente, tuttavia, dopo trattamento integrato (faringo-laringoesofagectomia totale - tiroidectomia totale - svuotamento bilaterale del collo e svuotamento ricorrentiale bilaterale + RT) è stato perso per diffusione mediastinica della malattia con rottura aortica.

Infiltrazione cartilaginea

L'infiltrazione cartilaginea configura una categoria T4, tuttavia va a nostro avviso distinta un'infiltrazione "a tutto spessore", con eventuale sconfinamento oltre i limiti dell'organo, da un'infiltrazione "parcellare", limitata al pericondrio e alla lamina interna della cartilagine, che può ancora essere suscettibile di trattamento chirurgico conservativo.

La nostra serie comprende 8 casi di tumore con infiltrazione limitata dello scudetto cartilagineo tiroideo, trattati con laringectomia sopra-cricoidea sec. Labayle.

I risultati sono stati assai incoraggianti. Due pazienti su 8 trattati sono infatti andati incontro a recidiva locale (trattati successivamente mediante laringectomia totale - tiroidectomia totale e Radioterapia complementare). Di essi uno è tuttora vivente e libero da malattia mentre l'altro è deceduto per ulteriore ripresa locale.

In accordo con Nakayama e Brandenburg (1994) riteniamo tuttavia che l'infiltrazione cartilaginea misconosciuta costituisca l'insidia più pericolosa nel caso dei tumori coinvolgenti l'apice commissurale.

In tali casi, infatti, gli Autori riportano una incidenza di sottostima del tumore del 27% (a riguardo della stimabile infiltrazione cartilaginea). In molti dei pazienti studiati esisteva, al momento dell'intervento, addirittura una infiltrazione dello scudetto tiroideo con penetrazione completa ed estrinsecazione extra-laringea a dispetto di un imaging pre-operatorio del tutto negativo.

Sebbene, in passato, alla RM fossero correlate alte incidenze di falsi positivi (artefatti da movimento, da respirazione, da deglutizione e da pulsazione), grazie alle apparecchiature più moderne è oggi possibile affermare la superiorità della RM rispetto alla TC nella diagnosi della infiltrazione della cartilagine tiroidea. La RM, infatti consente di studiare la zona sospetta su tutti i piani dello spazio e, con le sequenze T2, evidenziare anche modeste differenze di intensità di segnale indicative di infiltrazione cartilaginea (il tumore appare come un tessuto iperintenso rispetto alla cartilagine).

Infiltrazione della loggia io-tiro-epiglottica (ITE)

Un altro importante aspetto da valutare è l'infiltrazione della loggia io-tiro-epiglottica (ITE). Secondo la più recente classificazione TNM dei tumori della laringe, l'estensione alla loggia ITE, più frequente nei tumori sopraglottici configura una classificazione T3 anche in assenza di fissità cordale (tumori sopraglottici con iniziale coinvolgimento glottico).

La loggia io-tiro-epiglottica viene sistematicamente svuotata nel corso degli interventi di laringectomia sopra-cricoidea (sia CHP che CHEP).

L'evidenza pre-operatoria di infiltrazione della loggia ITE costituisce un reperto nel complesso raro (meno del 3% dei casi - Marandas, 1987).

Sono tuttavia questi i casi in cui la laringectomia sec Labayle può essere impiegata senza significative variazioni della prognosi rispetto ad interventi più demolitivi.

Nella nostra esperienza sono compresi 5 casi di lesione glottico-sopraglottiche con segni TC ed RM di infiltrazione della loggia ITE.

Tutti i pazienti sono stati trattati con laringectomia sopra-cricoidea secondo Labayle. In un caso è stata associata radioterapia post-operatoria a causa di un margine di sezione inferiore "insicuro" alla valutazione istologica sul pezzo operatorio.

Dei 5 i pazienti, quattro sono viventi e sani con follow-up minimo di 3 anni.

Indicazioni allo svuotamento latero-cervicale

Per quanto concerne l'aspetto relativo al trattamento del collo nei tumori

T2-T3 della laringe suscettibili di trattamento chirurgico funzionale, l'opportunità di considerare sistematicamente, in via profilattica, il problema linfonodale appare mandatoria a partire da lesioni T2 estese (cordo-ventricolari; glottico-sopraglottiche mediane) e T3. Ovviamente lo svuotamento terapeutico del collo è richiesto in tutte le lesioni accompagnate, al momento della diagnosi da adenopatie clinicamente obiettivabili (N+).

Non tutti gli Autori sono concordi nell'affermare l'indicazione alla chirurgia sopra-cricoidea nel caso in cui si debba procedere, al contempo, ad uno svuotamento del collo. Ciò, almeno in linea teorica, per i più lunghi tempi richiesti dal riassorbimento degli edemi, e per il superiore rischio di infezione.

Nella nostra casistica sono compresi 48 casi di lesioni N+ e 72 casi trattati con contemporaneo svuotamento di principio del collo (29 T2N0; tutti i 37 T3N0; tutti i T4N0).

Complessivamente, pertanto, 120 pazienti sono stati trattati chirurgicamente, in tempo unico, su T e su N a fronte di 56 casi sottoposti a sola chirurgia sopra-cricoidea.

In particolare, nei casi "svuotati" si è proceduto ad un trattamento bilaterale del collo in 15 casi (6 T2N2b; 9 T3N2b) e ad uno svuotamento demolitivo in 3 casi (3 T3N2a).

I tempi del recupero funzionale, valutati nei due diversi gruppi di terapia, sono apparsi del tutto sovrapponibili. Nei pazienti sottoposti a contemporaneo trattamento del collo, specie in quelli trattati con svuotamento bilaterale, abbiamo constatato un significativo aumento dei tempi di recupero funzionale (specie di quello respiratorio) a causa di persistenti edemi del neovestibolo laringeo.

Un particolare appunto merita l'esiguo gruppo di pazienti trattati con neck dissection "classica". In tutti e 3 i pazienti abbiamo registrato una raccolta latero-cervicale da cedimento parziale della plessia che, in due casi, ci ha costretto ad una revisione chirurgica.

Tale dato, seppur limitato dalla ridotta rilevanza numerica dei casi, ci induce alla prudenza nel caso di lesioni che, seppur suscettibili di chirurgia sopra-cricoidea, sono accompagnate da adenopatie voluminose e "fisse".

DATI DELLA LETTERATURA

Numerosi sono i contributi della Letteratura relativi ai risultati oncologici dei tumori T2 glottici, trattati con chirurgia subtotale ricostruttiva sec. Mayer-Piquet o sec. Labayle (nei casi di iniziale coinvolgimento sopraglottico in assenza di compromissione della motilità cordale).

I risultati a distanza sono sostanzialmente sovrapponibili, e variano dall'80% (Piquet 1991) al 78% (de Campora 1994, Laccourreye 1993).

Viceversa, gli indirizzi terapeutici e i risultati reperibili nella Letteratura internazionale nei tumori T3 glottici e sopraglottici sono molteplici e non sempre tra loro confrontabili: tale dato deriva essenzialmente dalla non omogeneità della categoria T3, che presenta neoplasie di caratteristiche e dimensioni difformi; inoltre la valutazione della ipomobilità o fissità dell'emilaringe risulta a volte soggettiva e comunque dipendente, come abbiamo visto in precedenza, da condizioni di infiltrazione neoplastica notevolmente diverse tra loro sotto il profilo della significatività prognostica.

Di conseguenza non sempre è agevole estrapolare i dati della Letteratura riguardo ai risultati terapeutici nei T3 glottici e sopraglottici, sia perché in molte casistiche questa categoria di T viene assimilata ai T4 nella valutazione dei risultati, sia perché le Scuole anglosassoni tendono a trattare questi tumori con radiochemioterapia primaria, riservando alla chirurgia il trattamento di "recupero" delle recidive o delle persistenze di malattia. Inoltre, la differenziazione per sede spesso non viene riportata, soprattutto nei casi trattati con laringectomia totale. Prevale generalmente un atteggiamento aggressivo, con un ricorso alla laringectomia totale seguita da radioterapia complementare (Autori americani), riservando la chirurgia sopracricoidea a casi selezionati (Autori francesi ed italiani).

Nguyen (1996) in 116 pazienti T3 trattati con chirurgia radicale e radioterapia riferisce una sopravvivenza NED a 5 anni del 76.3%.

Lima (1997) in una serie di 24 pazienti classificati T3 e trattati con chirurgia subtotal e svuotamento latero-cervicale omolaterale ottiene una sopravvivenza NED a tre anni dell'85%. Fuji (1997) in un'ampia casistica di 1079 casi di tumore laringeo, riporta 73 T3 glottici e 136 di T3 sopraglottici, tutti trattati con laringectomia totale: i risultati a distanza sono migliori nei tumori glottici ($p < 0,0001$), con una sopravvivenza a 5 anni del 74% a fronte del 70% nei T sopraglottici.

Shah (1997) in una casistica di 769 carcinomi squamosi della laringe trattati con chirurgia e radioterapia ottiene una sopravvivenza a 5 anni del 76% nei T3-T4 considerati insieme.

Laccourreye (1998) riferisce una serie di 60 casi di tumori avanzati T3-T4 della laringe trattati con chemioterapia neoadiuvante e laringectomia parziale sopracricoidea, con un risultato a 5 anni del 72.7% complessivo. Scopo del lavoro era valutare l'incremento del controllo locale di malattia con l'uso della terapia neo-adiuvante (rimobilizzazione della fissazione aritenoidea, indicazione prognostica sull'effettualità della chirurgia parziale) e dimostrare la validità della chirurgia sopracricoidea come alternativa alla laringectomia totale.

Porter (1998) in una serie di 75 T3 (21 sopraglottici, 54 glottici) trattati con laringectomia totale e radioterapia post-operatoria riferisce un risultato del 66% nei T sopraglottici e del 67% nei T glottici.

CASISTICA PERSONALE

Nel periodo 1989-1997 sono stati da noi eseguiti 176 interventi di laringectomia sopra-cricoidea.

In 29 casi si è proceduto ad una ricostruzione con CHEP secondo Majer-Piquet; in 147 casi a ricostruzione con CHP secondo Labayle per tumori glottici o glottico-sopraglottici.

La classificazione TNM dei tumori compresi nella nostra serie (secondo i criteri UICC-AJCC) son riportati nella tabella seguente.

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3
T1b	24	2	-	-	-	-
T2	61	10	-	6	-	-
T3	37	16	3	9	-	-
T4	6	2	-	-	-	-

Complessivamente abbiamo registrato una incidenza di recidive locali di 31/176 casi (17.6%) e di recidiva nel collo di 5 casi (2.8%).

Considerando analiticamente i suddetti risultati abbiamo potuto osservare: 6/29 recidive locali nei pazienti sottoposti a CHEP (20.6%) e 25/147 nel gruppo di terapia trattato con CHP (17.0%).

Tutte e 5 le metastasi metacrone cervicali sono intervenute tra i pazienti sottoposti ad intervento di Labayle.

Per quanto riguarda i risultati della terapia di recupero, essa è stata applicata in 11 dei 31 pazienti con ricaduta locale di malattia. Di essi 5 sono viventi e liberi da malattia (45.4%).

Tutti e cinque i pazienti con metastasi cervicali sono stati sottoposti a svuotamento del collo (con radioterapia complementare). Tre di essi sono viventi (60.6%); due sono stati persi per ulteriore diffusione del tumore al mediastino.

Per quanto riguarda le modalità di presentazione clinica della recidiva, eccezion fatta per i cinque casi di metastatizzazione linfatica (svelata al

controllo periodico di follow-up oncologico mediante palpazione e confermata con esame FNAB sotto guida ecotomografica) nei restanti 31 casi la recidiva si è presentata con le seguenti modalità:

- Recidiva asintomatica svelata al controllo endoscopico	12
- Tumefazione del collo	7
- Dispnea	8
- Disfagia	4

L'analisi della nostra casistica in relazione al grado di T, consente di estrapolare dati numerici allineati a quelli della Letteratura.

Nel T1b (26 casi), abbiamo ottenuto una sopravvivenza NED del 96.1% (25/26).

L'unico caso andato incontro a recidiva ha manifestato una incontrollabile recidiva locale di malattia con massiva infiltrazione tiroidea e mediastinica superiore.

Nei 77 casi classificati come T2 abbiamo ottenuto un controllo definitivo di malattia in

60 pazienti (77.9%). Nel gruppo T3, come già analiticamente esposto in precedenza, abbiamo ottenuto la guarigione dei pazienti in 49/65 casi (75.3%). Nel limitato gruppo di pazienti classificati come T4 (8 casi), abbiamo potuto registrare un controllo definitivo di malattia con tecnica sopra-cricoidea, in 6/8 dei pazienti trattati (75.0%).

ANALISI DEI RISULTATI FUNZIONALI

Rientrano in questo paragrafo le valutazioni relative alla ripresa della deglutizione per le vie naturali (assimilabile al tempo di permanenza del sondino naso-gastrico), il recupero della fonazione ed i tempi di permanenza della cannula tracheale (ripristino di un valido spazio respiratorio).

Come di seguito riportato, l'andamento del recupero funzionale del carriage aereo-digestivo superiore ha richiesto tempi variabili (anche significativamente), in rapporto al tipo di tecnica chirurgica impiegata (CHEP Vs CHP), all'eventuale sacrificio di una aritenoida, alla incidenza di complicanze settiche locali e generali (persistente reazione edemigena del vestibolo neo-laringeo).

a) Majer-Piquet con conservazione di entrambe le aritenoidi

Sono stati trattati con tale tecnica funzionale 25 pazienti. I tempi di permanenza del sondino naso gastrico sono variati da 15 giorni a 24 giorni post-

operatori con un intervallo tra ripresa del transito dei cibi per le vie naturali e completo svezzamento alimentare compresi tra 7 e 18 giorni.

La permanenza della cannula tracheale è stata condizionata dal riassorbimento dell'edema vestibolare e, in 3 casi, dal basculamento posteriore dello stump epiglottico che ha richiesto una revisione endoscopica in laser CO₂ chirurgia al fine di ottenere la completa permeabilizzazione respiratoria. I tempi di decannulazione sono variati da 16 a 47 giorni post-operatori, con una media di 22 giorni.

La ripresa della fonazione è stata soddisfacente in tutti i casi. I pazienti, grazie anche alla precoce ripresa della rieducazione logopedica, hanno tutti sviluppato una voce vestibolare con ottime caratteristiche di altezza tonale, durata fonatoria e prosodia.

In uno solo dei casi sottoposti a rimozione secondaria dello stump epiglottico, la voce è di tipo soffiato e di bassa intensità.

b) Majer-Piquet con sacrificio di una aritenoidoide

Rientrano in tale categoria solo 4 pazienti. I tempi di rimozione del sondino naso-gastrico sono stati di 16, 22, 28 e 29 giorni. La decannulazione è stata possibile in media in 24 giornata post-operatoria.

La qualità della voce è, in tutti i pazienti, buona con apprezzabili caratteristiche di prosodia e di durata fonatoria.

c) Labayle con conservazione di entrambe le aritenoidi

Sono stati trattati con tale tecnica chirurgica, 37 pazienti. I tempi di rimozione del sondino naso-gastrico sono stati compresi tra la 22 e la 36 giornata post-operatoria con un intervallo dalla ripresa degli esercizi di deglutizione "attivi" compresi tra i 14 ed i 29 giorni.

La decannulazione è stata possibile in tutti i pazienti in un periodo di tempo compreso tra i 25 ed i 45 giorni tranne in quattro casi in cui, per la persistenza di edema aritenoidico, la decannulazione è stata possibile tra la 50° e la 63° giornata post-operatoria.

La ripresa della fonazione è stata soddisfacente in tutti i pazienti con buon livello di intonazione e di durata dell'emissione. Anche l'altezza tonale ed il volume sono risultati soddisfacenti, tranne in 5 casi in cui la voce è rimasta soffiata nonostante l'intensivo programma di rieducazione logopedica applicato.

d) Labayle con sacrificio di una aritenoidoide

La valutazione di tale serie chirurgica è riferita a 110 pazienti. Lo svezzamento dal sondino naso-gastrico è stato possibile in un arco di tempo compreso tra la 22° e la 59° giornata post-operatoria. Molto più rapido il ripri-

stino di un valido spazio respiratorio anche se la decannulazione definitiva è stata effettuata mai prima del completo recupero del transito deglutitorio (molti pazienti hanno mantenuto la cannula con controcannula chiusa fino al completo svezzamento alimentare).

La voce è apparsa sostanzialmente soddisfacente in tutti i pazienti operati anche se la qualità di pitch e loudness è risultata inferiore rispetto ai casi di CHEP e di CHP con conservazione di entrambe le aritenoidi.

Anche la durata fonatoria è stata significativamente minore (mediamente 1/3 in meno) rispetto agli interventi sopra-cricoidei maggiormente conservativi.

DISCUSSIONE

Tentativi di estendere le indicazioni per gli interventi di laringectomia sopra-cricoidea sono stati condotti nel corso degli anni. Laccourreye (1994) propose la resezione di parte dell'arco cricoideo per dominare l'estensione sottoglottica del tumore; Maurice (1996) di asportare l'osso joide nel caso di tumori con estensione verso la regione glosso-epiglottica.

Allo stato attuale, tuttavia, è bene considerare come gli incoraggianti risultati ottenuti con la chirurgia sub-totale sono stati possibili grazie al rispetto scrupoloso di precisi criteri oncologici e di selezione clinica.

La fissità aritenoidea, l'invasione della commissura posteriore, l'estensione sottoglottica del tumore, l'infiltrazione cricoidea e l'estensione extralaringea (base lingua, seno piriforme) della neoplasia devono essere considerate controindicazioni "maggiori" per l'effettuabilità della chirurgia sopra-cricoidea.

Come detto in precedenza, l'infiltrazione della loggia pre-epiglottica va considerata una controindicazione assoluta per la laringectomia alla Majer-Piquet ma non per la resezione sopra-cricoidea con CHP alla Labayle, che può essere eseguita con successo.

La fissità cordale costituisce controindicazione unicamente se sostenuta dalla fissazione aritenoidea: nel caso di infiltrazione dello spazio paraglottico è necessario procedere ad un sistematico controllo dei margini di sezione ma la condizione non costituisce controindicazione assoluta alla chirurgia sopra-cricoidea.

La recidiva locale, dopo fallimento di un intervento sopra-cricoideo, segue dei patterns di diffusione sottomucosa dai caratteri estemamente aggressivi. In tutti i casi da noi osservati abbiamo potuto registrare segni di recidiva locale ad espressione endoluminale solo in un caso. In tutte le altre occasioni i segni sono stati quelli di una fissazione aritenoidea (aritenoidi pre-

cedentemente mobile) e di tumefazioni intra-murali ingravescenti (segni clinici di dispnea, disfagia, tumefazione cervicale).

L'indice di recupero dopo recidiva locale è stato basso e in alcuni casi casi, addirittura, la recidiva è stata giudicata suscettibile di alcuna terapia se non di una palliazione chemioterapica.

In nessun caso è stato possibile il salvataggio d'organo. Due pazienti sono stati trattati con Faringo-laringo-esofagectomia totale, tiroidectomia totale e ricostruzione con pull-up gastrico.

Bibliografia

BRIDGER G.P.: Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy for advanced laryngeal cancer. *Aust. J. Otolaryngol.*, 2: 400-402, 1996.

CALEARO C., Bignardi L. Laringectomia subtotale ricostruttiva: nostra esperienza. *Acta Otorhinol Ital* 9, 281-295 1989

CHEVALIER D., PIQUET J.J.: Subtotal laryngectomy with crico-hyoidopexy for supraglottic carcinoma: review of 61 cases. *Am. J. Surg.*, 168: 472-473, 1988.

CHEVALIER D., LACCOURREYE O., BRASNU D., LACCOURREYE H., PIQUET J.J.: Cricohyoidoepiglottopexy for glottic carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncological results. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 106: 364-369, 1997.

de CAMPORA E., RADICI M., CAMAIONI A., MICONI M.: Clinical experiences with surgical techniques and treatment results in patients undergoing subtotal laryngectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 251: 329-334, 1994.

de CAMPORA E., RADICI M., BICCILOLO G.: Possibilità della chirurgia funzionale della laringe nei carcinomi T4. *Acta ORL ital.*, 47-55, 1994.

de VINCENTIIS M. Croce A., Pimerano G., Margheritini L., Boccia M.M. Le laringectomie sub-totali : note storiche e tecniche *Medicina Moderna*, Anno IV 4.5.6.7.pag79-92 1989

LACCOURREYE O., BRASNU D., MERITE A.: Cricohyoidopexy in selected infrahyoid epiglottic carcinomas presenting with pathological preepiglottic space invasion. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.*, 119: 881-886, 1993.

LACCOURREYE O., ROSS J., BRASNU D., CHABARDES E., KELLY J.H., LACCOURREYE H.: Extended supracricoid partial laryngectomy with tracheo-cricohyoidoepiglottopexy. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 114: 669-674, 1994.

LACCOURREYE O., LACCOURREYE L., MUSCATELLO L.: Local failure after supracricoid partial laryngectomy: symptoms, management and outcome. *Laryngoscope*, 108: 339-344, 1998.

NGUYEN S.H.: Advanced carcinoma of the larynx. Results of surgery and radiotherapy. *Int. J. Rad. Oncol., Biol, Phys.* 36, 1013, 1996.

PIQUET J.J., CHEVALIER D.: Subtotal laryngectomy with crico-hyoido-epiglottopexy for the treatment of extended glottic carcinoma. *Am J. Surg.*, 162: 357-361, 1991.

PORTER M.J., MC IVOR N.P., MORTON R.P.: Audit in management of T3 fixed-cord laryngeal cancer. *Am. J. Otolaryng.*, 19, 360, 1998.

SERAFINI I.: In *Relazione Ufficiale delXXIX Congresso Nazionale AOOI* , parte II La chirurgia riabilitativa della respirazione e della voce dopo laringectomia totale e sub-totale. Bologna 28 settembre -3 Ottobre 1976

Serafini I., Bernardi R., Ghirardo G. : Scelte del trattamento del carcinoma glottico e sottoglottico in : Serafini I: Il carcinoma glottico e sottoglottico - Atti delle giornate vittoriosi di laringologia. Vittorio Veneto- ed. Piccin 1989

INDICAZIONI E LIMITI DELLA CHIRURGIA ENDOSCOPICA NEL TRATTAMENTO DEI Tis-T1-T2 GLOTTICI

G. PERETTI, C. PIAZZA, C. BALZANELLI, M. C. MENSI, M. ROSSINI, A. BOLZONI,
L. O. REDAELLI DE ZINIS, A. R. ANTONELLI

Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Brescia, Brescia

INTRODUZIONE

Il carcinoma glottico nei suoi stadi iniziali (Tis, T1, T2) comprende un eterogeneo insieme di neoplasie che variano da lesioni limitate superficialmente ad una sola porzione della corda vocale vera, a lesioni estese alla sovraglottide e/o alla sottoglottide con infiltrazione del muscolo tiro-aritenoidico o estensione profonda ai compartimenti viscerali (spazio paraglottico superiore ed inferiore). La corretta stadiazione di questi tumori deve quindi avvalersi della combinazione di un'accurata valutazione endoscopica della loro estensione mucosa e di uno studio tridimensionale radiologico degli spazi sottomucosi. L'utilizzo di ottiche rigide a 0°, 30°, 70° e 120° in microlaringoscopia offre infatti una visione multiprospettica della lesione e consente di esplorare regioni della laringe che ad un esame tradizionale risultano poco visibili, come la faccia inferiore della corda vocale, la commissura anteriore, il ventricolo e la sottoglottide. La diagnostica per immagini consente inoltre di definire l'estensione della lesione in corrispondenza dei piani viscerali profondi fornendo informazioni aggiuntive sul volume e sulle vie di diffusione del tumore, nonché di valutare con maggior accuratezza rispetto al semplice esame clinico palpatorio lo stato linfonodale.¹

Le modalità di accrescimento del cancro laringeo sono spesso influenzate dalla presenza di barriere anatomiche (legamento vocale, cono elastico, legamento ventricolare, membrana quadrangolare, scheletro cartilagineo) che delimitano compartimenti viscerali (spazio di Reinke, spazio paraglottico e pre-epiglottico, sottoglottide) entro i quali la lesione resta spesso confinata. Questo particolare pattern di crescita consente, nella maggior parte dei casi, di prevedere la via di diffusione del tumore, in relazione alla sua sede d'origine primitiva e all'identificazione dei punti di maggior resistenza o debolezza delle barriere anatomiche stesse.²⁻⁶

Il carcinoma glottico origina per lo più in corrispondenza del margine libero della corda vocale e tende a rimanere confinato entro lo spazio di Reinke, coinvolgendo superficialmente in avanti la commissura anteriore e posteriormente il processo vocale. La sua diffusione in profondità è limitata dal legamento vocale che riduce la possibilità di infiltrazione del muscolo tiroaritenoidico ad una minima percentuale di casi.⁷ La diffusione superficiale alla commissura anteriore causa raramente infiltrazione della cartilagine tiroidea in quanto quest'ultima è protetta a livello glottico da una solida barriera di tessuto fibroelastico, privo di formazioni vascolari, linfatiche e ghiandolari, costituito dall'incontro del legamento vocale, del legamento tiro-epiglottico e del cono elastico. Al contrario, una lesione commissurale con estensione sovra- e/o sottoglottica superiore ad 1 cm ha elevate possibilità di estrinsecazione extralaringea attraverso l'incisura tiroidea superiormente e la membrana crico-tiroidea inferiormente, dove le formazioni ghiandolari e vascolari ricompaiono, facendosi sempre più numerose verso l'estremità craniale dell'anello cricoideo.⁸⁻¹⁰

Infine, la diffusione laterale al ventricolo ed alla falsa corda vocale, con eventuale coinvolgimento dello spazio paraglottico o caudale verso l'ipoglottide, può avvenire in superficie, medialmente al cono elastico o in profondità, lateralmente a questo stesso. Anche quest'ultimo pattern di crescita determina frequentemente l'infiltrazione della membrana crico-tiroidea o la fuga della neoplasia attraverso la giunzione crico-tiroidea posteriormente, con conseguente estrinsecazione ai tessuti molli extralaringei.

Scopo della revisione della presente casistica di Pazienti affetti da carcinoma glottico in stadio iniziale (Tis, T1, T2) e sottoposti ad escissioni endoscopiche parziali è quello di analizzare la totalità delle recidive e dei secondi tumori laringei, con particolare attenzione alla loro sede di insorgenza, modalità di accrescimento e diffusione, al fine di sottolineare le indicazioni e i limiti della chirurgia endoscopica e le sue potenzialità come trattamento di recupero.

MATERIALI E METODI

Nel periodo Gennaio 1988 – Dicembre 1999, presso la Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Brescia, 295 Pazienti affetti da carcinoma squamocellulare glottico sono stati sottoposti a trattamento endoscopico mediante laser CO₂. In base alla classificazione TNM dell'AJCC-UICC del 1997,^{11,12} i Pazienti sono stati suddivisi in 35 Tis, 228 T1 (176 T1a, 52 T1b) e 32 T2. Il rapporto maschi:femmine è stato di 281:14, con un'età media di 61 anni (range, 29-88). La percentuale di fumatori al momento della diagnosi è risultata pari all'87%. Nessun Paziente era stato precedentemente trattato a scopo curativo, mentre 80 avevano eseguito altrove uno

stripping mucosale, decorticazioni o biopsie random a fine diagnostico ed erano stati inviati alla nostra Clinica con una persistenza di lesione glottica leuco-eritroplasica.

Il trattamento endoscopico è stato eseguito in microlaringoscopia diretta con l'utilizzo di tubi endotracheali in silicone rivestiti con Alluminio e Teflon (Xomed, Jacksonville). In tutti i Pazienti è stata ottenuta un'adeguata esposizione dell'intero piano glottico mediante laringoscopia di Dedo o Ossoff-Holinger associato al sistema di sospensione della Boston University (Pilling, Philadelphia). I parametri del laser CO₂ (Sharplan 1055 S con micromanipolatore Acuspot 712) sono stati: potenza 1-4 Watt con emissione superpulsata in modalità continua e diametro dello spot incidente di 270 micron.

La modulazione dell'escissione è stata realizzata mediante l'esecuzione di uno dei 5 tipi di corpectomia definiti dalla European Laryngological Society¹³ (Tabella I). La loro scelta si è basata sull'estensione superficiale e profonda della lesione, valutata mediante la videolaringostroboscopia preoperatoria, l'utilizzo di ottiche rigide a diversa angolatura in microlaringoscopia e l'idrodissezione muco-ligamentosa intraoperatoria associata a colorazioni vitali.^{7,14} In un gruppo selezionato di Pazienti (T1b con coinvolgimento della commissura anteriore e T2) è stata eseguita una TC o RM preoperatoria per valutare l'eventuale infiltrazione dello scheletro cartilagineo, degli spazi pre-epiglottico e paraglottico.¹

In base ai dati emersi dal work-up diagnostico sopra descritto, la corpectomia subepiteliale (Tipo I) è stata riservata alle lesioni presumibilmente non oltrepassanti la membrana basale (carcinoma in situ); la corpectomia subligamentosa (Tipo II) ai tumori limitati al terzo medio cordale con sospetta infiltrazione della lamina propria (carcinoma microinvasivo ed invasivo); la transmuscolare (Tipo III) ai casi precedentemente sottoposti a trattamenti chirurgici inadeguati con conseguente alterazione della normale struttura multistrato della corda; la corpectomia totale (Tipo IV) ai T1a coinvolgenti l'intera corda vocale; la corpectomia estesa (Tipo V, con tutte le sue possibili varianti) ai casi con interessamento macroscopico della commissura anteriore, della corda vocale controlaterale, della sovra- o sottoglottide.^{7,14}

I Pazienti candidati ad un'exeresi di Tipo I e II, privi di una diagnosi istologica preoperatoria, e quelli inviatici in esiti di procedure diagnostiche con referto di carcinoma in situ o invasivo, e pertanto candidati ad una riescissione di Tipo III, sono stati sottoposti ad intervento di biopsia escissionale "en bloc". Nei casi in cui, invece, l'estensione della lesione richiedeva l'esecuzione di una corpectomia di Tipo IV o V, è stata eseguita una biopsia intraoperatoria in corrispondenza del punto macroscopicamente più sospetto della lesione al fine di ottenere una diagnosi in estemporanea della

natura della neoformazione. In caso di conferma del sospetto neoplastico, qualora il Paziente avesse acconsentito preoperatoriamente al trattamento endoscopico definitivo, si è proceduto all'exeresi "en bloc" della lesione nello stesso tempo chirurgico.

Il pezzo operatorio è stato routinariamente orientato al termine dell'intervento e marcato con inchiostro di china in corrispondenza del suo margine superiore. In nessun caso sono state eseguite valutazioni istologiche estemporanee sui margini di escissione al termine di ognuna delle 5 corpectomie. Questo al fine di non inficiare ulteriormente la struttura cordale residua e la lettura del pezzo operatorio da parte dell'Anatomo-Patologo.

I Pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione videolaringostroboscopica ambulatoriale periodica, ottenendo un follow-up medio di 75 mesi (range, 3-168). In caso di positività del margine chirurgico profondo all'esame istopatologico e/o in presenza di lesioni sospette per persistenza della neoplasia ai primi controlli ambulatoriali, è sempre stata eseguita una riescissione laser.

L'analisi statistica dei dati è stata eseguita mediante il programma SPSS. Le curve di sopravvivenza sono state calcolate dalla data della diagnosi con il metodo di Kaplan-Meier. L'evento per la definizione della sopravvivenza cruda è stata la data della morte, indipendentemente dalla causa, o il giorno dell'ultimo controllo per i Pazienti vivi senza malattia. Per il calcolo della sopravvivenza determinata, invece, si è considerata la data della morte per neoplasia laringea. L'evento considerato per la sopravvivenza libera da malattia è stato la data dell'insorgenza della prima recidiva loco-regionale. Per il controllo finale di T con solo trattamento endoscopico, i Pazienti recidivati in laringe e che erano stati successivamente curati mediante un ulteriore trattamento endoscopico, sono stati considerati liberi da malattia alla data dell'ultimo controllo. Se l'intervallo tra i trattamenti è stato inferiore ai 60 mesi si è considerata la lesione come recidiva della precedente. In caso di intervallo maggiore, la nuova lesione è stata considerata un secondo tumore, indipendentemente dalla sottosede laringea di insorgenza.

E' stato infine calcolato, mediante un'analisi univariata con log-rank test, l'impatto sul controllo finale locale con solo trattamento endoscopico di 9 fattori: 8 correlati al tumore (coinvolgimento di commissura anteriore, regione sovracommissurale, falsa corda, fondo del ventricolo, ipoglottide, grading tumorale, motilità cordale ed infiltrazione istologica del muscolo vocale) ed 1 al trattamento (tipo di corpectomia).

RISULTATI

Dei 295 Pazienti in esame, 27 (9.1%) sono stati sottoposti a riescissione endoscopica complementare: 25 per referto istopatologico di margini chi-

rurgici infiltrati dal tumore e 2 per lesioni clinicamente sospette per persistenza della neoplasia al primo controllo postoperatorio. L'esame istologico è risultato tuttavia positivo per neoplasia soltanto in 17 casi (62.9%).

Complessivamente, 60 Pazienti (20.3%) hanno recidivato entro i primi 5 anni dal primo trattamento dopo un intervallo medio di 20 mesi (range, 7-59). Cinquantotto recidive erano su T e 2 su T associate a metastasi linfonodali. Otto recidive erano state inizialmente classificate come Tis, 40 come T1 e 12 come T2. Il trattamento di recupero è stato una riescissione laser in 34 Pazienti (56.6%), RT esclusiva in 2, riescissione endoscopica associata ad RT complementare in 6 e a svuotamento linfonodale laterocervicale e RT complementare in 1, laringectomia subtotala in 5 e laringectomia totale in 11 (associata a svuotamento linfonodale laterocervicale in 1). Un Paziente ha rifiutato qualsiasi opzione terapeutica di recupero ed è deceduto per carcinoma polmonare 42 mesi dopo il primo intervento.

Sedici Pazienti (5.4%) hanno presentato una seconda recidiva, con un intervallo medio di tempo dal primo trattamento di recupero di 20 mesi (range, 7-48). In 14 la recidiva era solo su T, in 1 solo su N ed in un altro sia su T che su N. Il trattamento di recupero è consistito in una riescissione laser in 6 Pazienti (37.5%), RT esclusiva in 1, riescissione endoscopica associata a RT in 4, laringectomia fronto-laterale associata a RT in 1, laringectomia totale in 2, chemioterapia esclusiva per recidiva sia su T che su N in 1 e chemioradioterapia per recidiva esclusivamente linfonodale in un altro.

Quattro Pazienti (pari all'1.3% della popolazione presa in esame) hanno presentato una terza recidiva con intervallo medio dal secondo trattamento di recupero di 19 mesi (range, 12-27): 2 su T, 1 su N ed 1 sia su T che su N. Il trattamento di recupero è stato: riescissione endoscopica associata ad RT, laringectomia totale, laringectomia totale associata a svuotamento linfonodale laterocervicale funzionale e svuotamento linfonodale radicale classico associato a RT complementare.

In 12 Pazienti (4%) è invece insorto, dopo un intervallo superiore a 60 mesi dal precedente trattamento (media, 103 mesi, range, 72-159), un secondo tumore laringeo curato rispettivamente con riescissione laser in 8 Pazienti (66.6%), riescissione endoscopica associata a RT complementare in 1, laringectomia subtotala in 2 e laringectomia totale con svuotamento linfonodale in 1.

In 3 Pazienti (1%) si è verificata infine una recidiva del secondo tumore dopo un intervallo medio di 32 mesi (range, 18-55). Questi ultimi Pazienti sono stati recuperati mediante riescissione laser in 1 caso e laringectomia subtotala in 2.

Tre dei 295 Pazienti (1%) sono morti per neoplasia laringea e 41 (14%) per altra causa. Di questi, 10 sono deceduti per infarto miocardico, 4 per insuf-

ficienza cardiaca con edema polmonare, 3 per ictus cerebrali ed 1 per insufficienza renale cronica. Tra le morti per causa neoplastica, invece, 14 sono state dovute a neoplasia polmonare, 2 ad epatocarcinoma ed 1 rispettivamente a carcinoma del cavo orale, dell'intestino, dello stomaco e del pancreas. Tre Pazienti hanno infine sviluppato neoplasie sincrone o metacrone a livello epato-polmonare, nefro-polmonare e nefro-pancreatico. Complessivamente, 243 Pazienti (82%) sono risultati liberi da malattia in sede laringea alla chiusura del follow-up. Soltanto 8 (3%) sono stati persi di vista ai controlli oncologici videolaringostroboscopici periodici.

La sopravvivenza cruda complessiva a 5 anni è risultata pari all'88.1%, mentre quella determinata al 99.2%. La sopravvivenza libera da malattia è stata del 78%. Il controllo locale finale con solo trattamento endoscopico è stato uguale allo 89.1%, mentre la preservazione d'organo a 5 anni è risultata pari al 95.5%. Gli stessi dati sono stati infine calcolati per ciascuna categoria di T. In tale occasione, le lesioni T2 sono state ulteriormente suddivise in due sottogruppi in base al dato clinico, attualmente non più considerato dalla stadiazione TNM, di motilità cordale normale o alterata. Il calcolo con test t di student della significatività statistica di questi valori, ha dato esito di non significatività soltanto per la sopravvivenza determinata (Tabella II).

Le prime recidive laringee sono state inoltre studiate confrontando la loro localizzazione con la sede della lesione primitiva e di conseguenza raggruppate in: recidive insorte nella stessa sede della primitività, recidive superficiali localizzate in una sottosedo diversa con diffusione mucosa per contiguità o multifocale e recidive sottomucose presenti in una sottosedo diversa con diffusione profonda verso gli spazi viscerali paraglottico, preepiglottico e/o lo scheletro cartilagineo con eventuale estrinsecazione extralaringea.

Delle 60 recidive, 20 si sono presentate nella stessa localizzazione del tumore primitivo, 17 in un'altra sottosedo superficiale e 23 hanno seguito una via di diffusione profonda. Delle prime 20, 18 (90%) sono state recuperate con sola chirurgia endoscopica, 1 (5%) con chirurgia endoscopica e RT complementare ed 1 (5%), infine, con RT esclusiva. Nel successivo follow-up di questo sottogruppo, un solo Paziente è stato sottoposto a laringectomia totale (Tabella III).

Dei 17 Pazienti con recidiva insorta in una sottosedo diversa dalla primitiva per diffusione mucosa superficiale, 13 (76%) sono stati recuperati con sola chirurgia endoscopica, 3 (18%) con laser e RT complementare ed 1 (6%) con RT esclusiva. Nell'ambito di questo sottogruppo, 2 Pazienti sono stati successivamente sottoposti a laringectomia totale (Tabella IV).

Dei 23 Pazienti con recidiva localizzata in sede diversa dal tumore primiti-

vo e con diffusione sottomucosa, solo 3 (13%) sono stati recuperati per via endoscopica, 3 (13%) con laser e RT complementare, 5 (22%) con laringectomie subtotali ed 11 (48%) con laringectomia totale. Un Paziente (4%) ha infine rifiutato qualsiasi trattamento di recupero. Dei Pazienti sottoposti a laringectomia parziale, 1 ha infine subito una laringectomia totale con una preservazione d'organo finale del 39% (Tabella V).

Dei 12 Pazienti in cui si è verificato un secondo tumore laringeo, infine, in nessun caso la neoplasia si è ripresentata nella stessa sede della prima neoplasia. In 9 Pazienti il secondo tumore ha quindi manifestato una modalità di accrescimento superficiale, mentre in 3 uno sviluppo sottomucoso. Del primo sottogruppo, 7 (78%) sono stati trattati nuovamente con chirurgia endoscopica, 1 (11%) con laser e RT complementare e 1 (11%) con laringectomia subtotale. Del secondo sottogruppo, invece, 1 (33%) è stato sottoposto a trattamento endoscopico, 1 (33%) a laringectomia subtotale ed 1 (33%) a laringectomia totale.

Le variabili risultate, infine, statisticamente significative all'analisi univariata mediante log-rank test sul controllo finale locale della malattia con solo trattamento endoscopico sono state il coinvolgimento della falsa corda e del fondo del ventricolo, l'infiltrazione del muscolo vocale, l'alterazione della motilità cordale ed il tipo di corpectomia eseguito (Tabella VI).

DISCUSSIONE

La chirurgia conservativa della laringe si basa sulla compartimentazione embriologica ed anatomica in spazi viscerali, ciascuno delimitato da legamenti e/o membrane, che rende oncologicamente realizzabile l'exeresi di lesioni tumorali con margini di resezione millimetrici. Nell'ultimo decennio, in particolare, il trattamento endoscopico fonomicrochirurgico del carcinoma glottico in stadio iniziale, con l'introduzione delle corpectomie endoscopiche parziali, ha raggiunto l'estrema minimizzazione dei margini chirurgici, ottimizzando in tal modo il compromesso tra controllo oncologico e risultato vocale.¹⁴⁻²³

La massima conservazione delle strutture anatomiche non coinvolte dal tumore è resa possibile soprattutto dall'esecuzione, in casi selezionati (Tis, T1a), di corpectomie subepiteliali (Tipo I) e subligamentose (Tipo II). Queste consentono di ottenere, in un'unica procedura chirurgica, la diagnosi istologica rappresentativa dell'intera lesione ed il suo trattamento definitivo con il raggiungimento di una performance vocale paragonabile a quella di soggetti normali e con un significativo miglioramento della voce rispetto alla disfonia preoperatoria.^{23,24} Tuttavia l'esecuzione di corpectomie più estese (Tipo III, IV e V) con conseguente sacrificio della maggior parte del muscolo vocale e/o della commissura anteriore, pur compromettendo

parzialmente il risultato funzionale, rappresenta una valida opzione terapeutica nel trattamento di neoplasie glottiche T1b e T2.

La modulazione dell'escissione endoscopica in base all'estensione ed al volume della lesione, accuratamente valutata mediante un work-up diagnostico pre- ed intraoperatorio, si è dimostrata corretta nella maggior parte dei casi da noi trattati. Soltanto in 27 Pazienti (9.6%), infatti, si è resa necessaria una riescissione complementare, con la conferma postoperatoria di un reale "undertreatment" per persistenza della malattia in soli 17 casi.

La validità oncologica del trattamento endoscopico con approccio fonocirchirurgico delle lesioni glottiche Tis, T1 e T2 è stata ampiamente confermata in termini di controllo della malattia e di conservazione d'organo dai nostri risultati, comparabili con quelli riportati in Letteratura, ottenuti sia endoscopicamente che con radioterapia e chirurgia "a cielo aperto".^{14,22,25-27} Nella nostra casistica, è stata tuttavia osservata una differenza statisticamente significativa, in termini di controllo finale della malattia con laser e preservazione d'organo tra lesioni T2 a corda mobile e quelle con corda ipomobile. Per le lesioni T2 a corda mobile, infatti, i risultati sono sovrapponibili a quelli dei T1, mentre le neoplasie T2 con ipomobilità cordale si sono comportate più come tumori in stadio avanzato che iniziale. Quest'ultima osservazione è stata ulteriormente confermata dall'impatto statisticamente significativo sia dell'ipomobilità cordale che dell'infiltrazione del muscolo vocale sul controllo finale della malattia con laser. La compromissione della motilità caratteristica delle neoplasie infiltranti è, infatti, nella maggior parte dei casi conseguente all'infiltrazione del muscolo tiro-aritenoideo e/o dell'articolazione crico-aritenoidea. Hirano e Collaboratori riportano infatti come l'infiltrazione da uno a tre quarti del muscolo vocale determini un'alterazione della motilità della corda vocale, mentre l'invasione di più di tre quarti ne causerebbe la fissità.²⁸

Nella nostra casistica, il coinvolgimento del fondo del ventricolo e della falsa corda vocale per contiguità sono risultati anch'essi significativi sul controllo finale con laser a 5 anni. L'interessamento delle suddette sottosedie predispone infatti ad una diffusione neoplastica sottomucosa ed in senso verticale all'interno dello spazio paraglottico. La presenza di tessuto adiposo e l'assenza di barriere fibro-ligamentose in questo spazio viscerale consentono infatti una propagazione "transglottica" del tumore alla sovraglottide, all'ipoglottide e, più tardivamente, agli spazi extra-laringei attraverso la membrana crico-tiroidea e/o lo spazio tiro-aritenoideo, non più controllabile con un approccio endoscopico.²⁹⁻³³

Al contrario, l'interessamento superficiale della commissura anteriore a livello glottico non ha influenzato in modo statisticamente significativo il controllo finale della malattia con laser, a conferma della funzione protetti-

va del tessuto fibroelastico del legamento di Broyle nei confronti della cartilagine tiroidea.^{9,10,29-31} L'accurata valutazione endoscopica in microlaringoscopia si rende però indispensabile nella pianificazione terapeutica, al fine di non sottovalutare l'estensione alla sovraglottide e/o alla ipoglottide entrambe limitanti le possibilità di controllo del tumore paracommissurale per via endoscopica.³⁴

L'analisi della sede d'insorgenza e delle modalità di diffusione delle prime recidive ci ha permesso inoltre di osservare che quelle insorte nella stessa sede del tumore primitivo, senza diffusione a sottosedì adiacenti e, di conseguenza, con indicazioni alla chirurgia endoscopica analoghe a quelle del primo trattamento, sono state controllate nel 90% dei casi con una riescisione laser. In questo gruppo selezionato, la sovrapposizione della localizzazione del tumore primitivo e della recidiva e l'assenza di un'ulteriore diffusione per contiguità potrebbe essere indice di una ridotta aggressività della neoplasia. Un comportamento biologico analogo è stato da noi osservato nelle recidive insorte in sede diversa ma con modalità di diffusione mucosa e/o multifocale. Anche in questi casi, l'assenza di una diffusione ai piani profondi ha permesso di controllare la malattia con la chirurgia endoscopica nel 76% dei casi. La RT complementare e/o esclusiva, utilizzata nei rimanenti casi, ha trovato particolare indicazione nelle forme con diffusione multifocale.

Al contrario, le recidive insorte in una sede diversa dalla primitività ma con diffusione sottomucosa ai piani profondi, hanno dimostrato una particolare aggressività con possibilità di controllo mediante chirurgia endoscopica solo nel 13% dei casi. Sedici delle 23 recidive sono state infatti controllate con chirurgia "a cielo aperto" ed una preservazione d'organo finale pari al 39%. Al termine del follow-up, 12 dei 23 Pazienti sono stati sottoposti a laringectomia totale, resa necessaria dall'infiltrazione dello scheletro cartilagineo in seguito a diffusione sottoglottica in 7 Pazienti, interessamento dello spazio paraglottico con fissità cordale in 3 e diffusione sovraglottica in 2.

Infine nessuno dei secondi tumori laringei si è sviluppato nella stessa sede del tumore primitivo, sebbene solo in 3 Pazienti si sia osservata una diffusione agli spazi profondi. La diffusione superficiale dei rimanenti casi ha permesso il controllo con laser nel 78% dei casi.

Sulla base dei risultati della nostra casistica, si può concludere che la chirurgia endoscopica del carcinoma glottico in stadio iniziale rappresenta una valida opzione terapeutica, sia come trattamento primario che di recupero, soprattutto per le lesioni con diffusione superficiale indipendentemente dalla sottosedè coinvolta. In particolar modo, i nostri dati precedentemente riportati in Letteratura avvalorano il trattamento laser come opzione di prima scelta, sia oncologicamente che funzionalmente, per lesioni limitate

ad una corda vocale candidate a resezioni di Tipo I o II.^{23,24} Estrema attenzione deve essere comunque posta alle neoplasie con diffusione, anche superficiale, al fondo del ventricolo ed alle regioni paracommissurali sovra- e ipoglottiche in quanto possibili segni premonitori di un atteggiamento invasivo. In questi casi, la valutazione endoscopica deve sempre avvalersi di una visione multiprospettica con ottiche a diversa angolatura in microlaringoscopia, correlata ad un esame TC o RMN. L'esplorazione chirurgica infrapetiolare può inoltre ritenersi indispensabile nei casi di sospetta invasione dello spazio pre-epiglottico e/o di microinfiltrazione della cartilagine tiroidea.³⁴

I Pazienti con segni manifesti di interessamento degli spazi profondi devono essere attentamente selezionati e la possibilità di un trattamento "a cielo aperto" tenuto sempre in debita considerazione. Un'alternativa alle laringectomie parziali o subtotali può essere l'exeresi endoscopica "compartimentale", cioè non limitata al tumore, ma estesa ai limiti dello spazio in cui il tumore è confinato, con esposizione e valutazione microscopica dell'integrità delle barriere anatomiche di contenimento.

Il diverso comportamento biologico delle recidive da noi esaminate e la diversità delle loro caratteristiche di accrescimento suggeriscono infine l'approfondimento di queste neoplasie nel campo dell'immunologia, biologia molecolare e genetica al fine di ottenere informazioni preoperatorie aggiuntive per una corretta diagnosi e pianificazione terapeutica.

TABELLE

Tabella I. Classificazione delle cordectionomie endoscopiche proposta dal Comitato della European Laryngological Society¹³ e suddivisione della presente casistica (N=295) in base alla stessa.

Tipo di escissione	Estensione dell'escissione	N. Pz.
I	Strato superficiale della lamina propria	17
II	Porzione superficiale del muscolo vocale	57
III	Metà mediale del muscolo vocale	80
IV	Pericondrio interno della cartilagine tiroide	56
V	Estensione ad una sottosede laringea adiacente	85

Tabella II. Valori percentuali secondo Kaplan-Meier di sopravvivenza determinata, libera da malattia, controllo locale con solo laser e preservazione d'organo a 5 anni per le categorie di Tis, T1a, T1b, T2 con motilità conservata e T2 con motilità alterata. Tra parentesi sono riportati i valori di P (con significatività statistica per valori inferiori a 0.05).

	Sopravvivenza determinata (P=NS)	Sopravvivenza libera da malattia (P=0.01)	Controllo locale finale con laser (P=0.0003)	Preservazione d'organo (P=0.0001)
Tis	100	73.7	90.8	97
T1a	99.4	83.1	90.8	96.6
T1b	97.6	76	91.5	98
T2 mobili	100	53.9	78.4	89.2
T2 ipomobili	100	58.3	65.6	74.1

Legenda: NS, statisticamente non significativo ($P > 0.05$).

132

Tabella III. Dati relativi alle 20 recidive manifestatesi nella stessa sede del tumore primitivo dopo un intervallo di tempo compreso tra i 6 ed i 60 mesi dal primo intervento.

PZ.	SEDE TUMORE PRIMITIVO	TIPO EXERESI	1° REC mesi	SEDE 1° RECIDIVA	TRATTAMENTO 1° REC	TRATTAMENTO FINALE LOCALE
1	1/3 ant CVV dx	III	42	1/3 ant CVV dx	laser	laser
2	1/3 ant CVV dx	I	6	CVV dx	laser	laser
3	1/3 ant-medio CVV dx	III	42	1/3 ant CVV dx	laser	laser
4	CVV dx	II	16	1/3 medio- post CVV dx	laser	laser
5	1/3 ant-medio CVV sin + 1/3 medio CVV dx	II	10	CVV dx + CVV sin	laser	laser
6	CVV dx + CVV sin	II	15	CVV dx	laser	laser
7	CVV dx + CA	V	15	1/3 ant CVV dx + 1/3 ant CVV sin + CA	laser	laser
8	1/3 ant-medio CVV sin + CA + 1/3 ant CVV dx	V	12	CVV dx + CA	laser	laser
9	CVV dx + CA + 1/3 ant-medio CVV sin	V	6	1/3 post CVV dx	laser	laser
10	1/3 ant-medio CVV + V sin	V	59	CVV sin	laser	laser
11	1/3 medio-post CVV + PV sin	III	42	1/3 ant CVV sin	laser	laser
12	1/3 ant-medio CVV + V dx + ipoglottide	IV	6	CVV dx	laser	laser
13	1/3 medio CVV sin	III	6	1/3 post CVV sin	laser	laser + RT
14	1/3 ant-medio CVV dx	II	8	CVV dx	laser	laser + RT
15	1/3 ant-medio CVV dx	IV	20	CVV dx	RT	RT
16	CVV dx	II	12	CVV dx	laser	LP* + RT
17	CVV dx	III	19	1/3 ant CVV dx	laser + RT	laser + RT
18	CVV sin + CA	V	27	1/3 post CVV sin	laser	laser
19	CVV + V + CVF sin + CA + ipoglottide + sovraglottide	V	12	CVV + CVF sin + CVV dx + CA	laser	laser + RT
20	1/3 medio-post CVV + V dx + MV, con ipomobilità	IV	6	CVV dx	laser	LT

Legenda: CVV, corda vocale vera; CVF, corda vocale falsa; CA, commissura anteriore; PV, pavimento del ventricolo; LP*, corpectomia sottopericondrale per via tirotomica mediana; LT, laringectomia totale; RT, radioterapia.

Tabella IV. Dati relativi alle 17 recidive manifestatesi dopo un intervallo di tempo compreso tra i 6 ed i 60 mesi dal primo intervento in una sede diversa dal tumore primitivo con diffusione superficiale e/o multifocale.

PZ.	SEDE TUMORE PRIMITIVO	TIPO EXERESI	1° REC mesi	SEDE 1° REC	TRATTAMENTO 1° REC	TRATTAMENTO FINALE LOCALE
1	1/3 ant-medio CVV sin	II	35	1/3 medio-post CVV dx	laser	laser
2	1/3 ant CVV dx	III	11	1/3 ant CVV dx + CA	laser	laser
3	1/3 ant-medio CVV dx	II	19	CVV sin	laser	laser
4	1/3 ant-medio CVV dx	III	35	CVV dx + CA	laser	laser
5	1/3 medio CVV dx + MV	IV	8	1/3 ant CVV sin	laser	laser
6	CVV sin	III	26	CVV dx + CVV sin	laser	laser
7	1/3 ant-medio CVV dx + 1/3 ant CVV sin	II	21	CVV sin	laser	laser
8	1/3 ant-medio CVV sin + CA	V	21	CVV dx	laser	laser
9	CVV + PV sin	V	8	CVV dx	laser	laser
10	1/3 ant-medio CVV dx	III	24	1/3 ant CVV sin	laser + RT	laser + RT
11	1/3 ant CVV sin	IV	12	1/3 ant-medio CVV sin + 1/3 ant CVV dx + CA	laser + RT	laser + RT
12	1/3 post CVV sin	II	33	CVV dx	laser	LT
13	1/3 ant-medio CVV dx	II	44	CVV sin	laser	laser + RT
14	CVV dx	III	29	CVV sin	laser	laser + RT
15	CVV dx	II	11	CVV dx + CVV sin + CA	laser + RT	laser + RT
16	1/3 ant-medio CVV + PV sin + CA + MV	V	11	1/3 ant CVV dx	RT	RT
17	CVV + V + CVF sin + MV, con ipomobilità	V	13	CVV dx	laser	LT

Legenda: CVV, corda vocale vera; CVF, corda vocale falsa; CA, commissura anteriore; PV, pavimento del ventricolo; V, ventricolo; MV, muscolo vocale; LT, laringectomia totale; RT, radioterapia.

Tabella V. Dati relativi alle 23 recidive manifestatesi dopo un intervallo di tempo compreso tra i 6 ed i 60 mesi dal primo intervento in una sede diversa dal tumore primitivo con diffusione sottomucosa profonda.

PZ.	SEDE TUMORE PRIMITIVO	TIPO EXERESI	1 ^a REC mesi	SEDE 1 ^a RECIDIVA	TRATTAMENTO 1 ^a REC	TRATTAMENTO FINALE LOCALE
1	1/3 ant-medio CVV dx	V	8	1/3 ant CVV controlat. + sovraglottide	laser	laser
2	CVV + PV sin + 1/3 ant CVV dx	II	23	1/3 ant CVV sin + CVF dx + CA	laser	laser
3	1/3 medio CVV sin	II	29	CVV + V omolat.	LFL sin	LFL sin
4	1/3 ant-medio CVV dx	IV	14	CVV controlat + CA + C tiroide	LT + SLC bil.	LT
5	1/3 ant CVV sin	IV	20	CVV + V controlat. + V omolat. + CA + ipoglotide + C cricoide	LT + SLC bil. + RT	LT
6	1/3 ant-medio CVV dx	III	49	CVV + PV omolat.	laser + RT	laser + RT
7	CVV sin	IV	9	ipoglotide + C cricoide + 1° anello tracheale + N+ controlat.	LT + SLC bil.	LT+CHT
8	1/3 ant-medio CVV dx + 1/3 medio CVV sin	II	10	CVV + V dx + CVV sin + CA, con ipomobilità	LT + SLC dx	LT
9	1/3 ant-medio CVV sin + CA	V	23	CVV + V + CVF omolat. + ipoglotide + C tiroidea, con fissità	LT + SLC bil.	LT
10	1/3 ant-medio CVV sin + CA	V	27	1/3 ant CVV + V + CVF omolat. + CVV controlat. + CA	CHP + SLC sin	CHP
11	1/3 ant-medio CVV dx + CA	V	54	1/3 ant-medio CVV + PV omolat. + 1/3 medio CVV controlat. + CA	laser	laser
12	1/3 ant-medio CVV dx + 1/3 ant CVV sin + CA	V	48	CVV dx + CVV + CVF sin	laser + RT	laser + RT
13	1/3 ant-medio CVV dx + 1/3 ant CVV sin + CA + MV	V	18	CVV + V dx + CA + spazio paraglottico dx	CHP + SLC bil.	CHP
14	1/3 ant CVV + V dx + CVV sin + CA	V	11	CA + spazio paraglottico dx	CHEP+ SLC dx	CHEP
15	CVV + V + CVF dx + 1/3 ant CVV sin + CA	V	7	CVV + V + CVF dx + CA + C aritenoide sx	CHP + SLC dx	LT
16	CVV + PV dx + 1/3 ant CVV sin + CA + MV con ipomobilità	V	8	CVV dx + CVV sin + seno piriforme dx + ipoglotide, con fissità	LT + SLC dx	LT
17	1/3 ant-medio CVV + V dx + 1/3 ant CVV + PV sin + CA	V	11	CVV + CVF sin + 1/3 ant CVV dx + CA + spazio paraglottico sin + C tiroide	LT + SLC sin + RT	LT
18	CVV + V sin	V	34	CVV + CVF omolat. + CA, con ipomobilità	NT	NT
19	1/3 medio CVV + PV dx	IV	12	ipoglotide + C cricoide + C tiroide	LT + SLC bil.	LT
20	1/3 ant-medio CVV + PV sin	IV	17	CVV + V + CVF omolat. + CA + C tiroide	LT + SLC sin + RT	LT
21	1/3 ant-medio CVV + PV dx + MV	III	7	CVV + epiglotide omolat. + C tiroide	LT + SLC dx	LT
22	CVV dx, + ipoglotide + MV con ipomobilità	IV	7	CVV + V + CVF omolat. + CA + CP + ipoglotide + C cricoide	LT + SLC dx	LT
23	CVV + V sin + MV con ipomobilità N+ omolat.	IV	8	CVV controlat. + CA + SLC sin + RT	laser +	laser + RT

Legenda: CVV, corda vocale vera; CVF, corda vocale falsa; CA, commissura anteriore; CP, commissura posteriore; PV, pavimento del ventricolo; V, ventricolo; MV, muscolo vocale; C, cartilagine; N+, metastasi linfonodale.

134

Tabella VI. Analisi univariata mediante log-rank test dell'impatto di 8 variabili relative al tumore ed 1 relativa al trattamento sul controllo locale con laser CO₂ a 5 anni.

VARIABILE	N. PZ	CONTROLLO CON LASER	P
Coinvolgimento della commissura ant.			
si	58	85.1	0.4
no	237	90.1	
Estensione alla regione sovracommissurale			
si	2	89.4	0.07
no	293	50.0	
Coinvolgimento della corda vocale falsa			
si	12	79.6	0.04*
no	283	89.5	
Coinvolgimento del fondo del ventricolo			
si	19	66.8	0.00001*
no	276	90.6	
Grading			
G0(Tis)	35	87.4	0.3
G1	87	91.3	
G2	152	89.0	
G3	21	84.4	
Estensione all'ipoglottide			
si	13	89.3	0.2
no	282	83.1	
Motilità cordale			
normale	283	90.1	0.0002*
ridotta	12	65.6	
Infiltrazione del muscolo vocale			
si	24	74.8	0.01*
no	271	90.4	
Tipo di cordectomia			
I	17	100	0.04*
II	57	87.8	
III	80	93.2	
IV	56	81.9	
V	85	88.5	

Legenda: *indica le differenze statisticamente significative ($P < 0.05$).

Bibliografia

1. Nicolai P, Cappiello J, Peretti G, Casati E, Battaglia G, Maculotti P, Maroldi R, Antonelli AR. Correlazioni fra diagnostica per immagini ed endoscopia nella patologia neoplastica della laringe e dell'ipofaringe. In: Piragine F: Endoscopia e Diagnostica per Immagini in Otorinolaringoiatria. Pacini, Pisa, 365-393, 1999.
2. Pressman J, Simon MB, Nowell C. Anatomical studies related to the dissemination of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 64:628-632, 1960.
3. Russ JE, Sullivan C, Gallager HS, Jesse RH. Conservation surgery of the larynx: A reappraisal based on whole organ study. *Am J Surg* 138:588-596, 1979.
4. Kirchner JA, Carter D. Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 103:503-513, 1987.
5. Beitler JJ, Mahadevia PS, Silver CE, Wadler S, Rubin JS, Bello JA, Mitnick RJ, Vikram B. New barriers to ventricular invasion in paraglottic laryngeal cancer. *Cancer* 73:2648-2652, 1993.
6. Buckley JG, MacLennan K. Cancer spread in the larynx: A pathologic basis for conservation surgery. *Head Neck* 22:265-274, 2000.
7. Peretti G, Nicolai P, Piazza C, Redaelli De Zinis LO, Valentini S, Antonelli AR. Oncological results of endoscopic resections of Tis and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:820-826, 2001.
8. Kirchner JA, Fischer JJ. Anterior commissure cancer – A clinical and laboratory study of 39 cases. *Can J Otolaryngol* 4:637-643, 1975.
9. Bagatella F, Bignardi L. Morphological study of the laryngeal anterior commissure with regard to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol* 92:167-171, 1981.
10. Rucci L, Gammarota L, Borghi Cirri MB. Carcinoma of the anterior commissure of the larynx: Embryological and anatomic considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:303-308, 1996.
11. American Joint Committee on Cancer – Manual for staging of cancer. 5th Edition. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997.
12. Union Internationale Contre le Cancer – TNM classification of malignant tumors. 5th Edition. New York, NY: Wiley-Liss, 1997.
13. Remacle M, Eckel HE, Antonelli AR, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, Olofsson J, Rudert HH, Thumfart W, de Vincentiis M, Wustrow TPU. Endoscopic cordectomy. Proposal for an European Classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:227-231, 2000.
14. Peretti G, Nicolai P, Redaelli De Zinis LO, Berlucchi M, Bazzana T, Bertoni F, Antonelli AR. Endoscopic CO₂ laser excision for Tis, T1, and T2 glottic carcinomas: Cure rate and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123:124-131, 2000.
15. Wolfensberger M, Dort JC. Endoscopic laser surgery for early glottic carcinoma: A clinical and experimental study. *Laryngoscope* 100:1100-1105, 1990.
16. Shapshay SM, Hybels RL, Bohigian RK. Laser excision of early vocal cord carcinoma: Indications, limitations, and precautions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99:46-50, 1990.
17. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 14:116-121, 1993.

18. Rudert HH, Werner JA. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO₂ laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252:146-148, 1995.
19. Zeitels SM. Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold: The evolution of phonomicrosurgical management. *Laryngoscope* 105 (Suppl. 3):1-51, 1995.
20. Zeitels SM. Phonomicrosurgical treatment of early glottic cancer and carcinoma in situ. *Am J Surg* 172:704-709, 1996.
21. Remacle M, Lawson G, Jamart J, Minet M, Watelet JB, Delos M. CO₂ laser in the diagnosis and treatment of early cancer of the vocal cord. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254:169-176, 1997.
22. Eckel HE, Thumfart W, Jungehülsing M, Sittel C, Stennert E. Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:221-226, 2000.
23. Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Cantarella G, Nicolai P. Vocal outcome after endoscopic cordectomies for Tis and T1 glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002, in stampa.
24. Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Mensi C, Rossini M, Antonelli AR. Pre- and post-operative voice evaluation in Tis-T1 glottic carcinoma treated by endoscopic cordectomies. An additional issue for patient counseling. Abstracts of the 123rd Annual Meeting of the American Laryngological Association, Boca Raton, Florida, 9, 2002.
25. Moreau PR. Treatment of laryngeal carcinomas by laser endoscopic microsurgery. *Laryngoscope* 110:1000-1006, 2001.
26. Bron LP, Soldati D, Zouhair A, Ozsahin M, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Treatment of early stage squamous-cell carcinoma of the glottic larynx: Endoscopic surgery or cricohyoidopiglottopexy versus radiotherapy. *Head Neck* 23:823-829, 2001.
27. Gallo A, de Vincentiis M, Manciooco V, Simonelli M, Fiorella ML, Shah JP. CO₂ laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: A long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* 112:370-374, 2002.
28. Hirano M, Kurita S, Matsuoka H, Tateishi M. Vocal fold fixation in laryngeal carcinomas. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 111:449-454, 1991.
29. Tucker G. A histological method for the study of the spread within the larynx of carcinoma. *Trans Am Laryngol Assoc* 82:40-53, 1961.
30. Kirchner JA, Cornog JL, Holmes RE. Transglottic cancer. Its growth and spread within the larynx. *Arch Otolaryngol* 99:247-251, 1974.
31. Kirchner JA. Pathways and pitfalls in partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93:301-305, 1984.
32. Reidenbach MM. Normal topography of the conus elasticus. Anatomical bases for the spread of laryngeal cancer. *Surg Radiol Anat* 17:107-111, 1995.
33. Rucci L, Gammarota L, Simonetti L, Borghi Cirri MB. TNM glottic: Role of the vocal muscle, arytenoid cartilage, and inferior paraglottic space in impaired vocal cord mobility. An embryological and clinical study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:1038-1045, 1998.
34. Zeitels SM. Infrapetiole exploration of the supraglottis for exposure of the anterior glottal commissure. *J Voice* 12:117-122, 1998.

LA RADIOTERAPIA DEI CARCINOMI DELLA LARINGE E DELLA IPOFARINGE

PIETRO GABRIELE

Direttore della U.O.A di Radioterapia

Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro (IRCC), Candiolo (TO) ed Ospedale Mauriziano Umberto I Torino

Introduzione

Storicamente la Radioterapia ha rappresentato, nel trattamento dei carcinomi della laringe e dell'ipofaringe, l'alternativa alla chirurgia. Infatti sin dagli anni 70 dello scorso secolo i migliori report della letteratura (in genere targati USA -1,2,3 - e nord europa - 4-) presentavano, a parità di stadio, risultati analoghi, almeno per quanto concerne il trattamento dei casi iniziali e dei casi estremamente avanzati; invece, per quanto concerneva i pazienti con tumori in stadio intermedio la probabilità di guarigione definitiva era migliore con la chirurgia.

In Italia tale situazione non si era riprodotta, soprattutto per la scarsa diffusione ed insufficiente qualità delle attrezzature di radioterapia; solo dopo la metà degli anni 80, con il rinnovamento tecnico delle cobaltoterapie in favore degli acceleratori lineari e con l'introduzione delle procedure di simulazione e dei piani di trattamento, si cominciarono a produrre buoni risultati nel controllo dei tumori laringei in stadio iniziale (5,6,7).

Verso la metà degli anni 90 la radioterapia ha beneficiato di un incredibile balzo tecnologico che inizia ora a produrre i suoi effetti; si è infatti passati da una radioterapia cosiddetta tradizionale ad una radioterapia ad alta tecnologia, la radioterapia conformazionale 3D (8-9).

Inoltre un balzo culturale è stato consentito alla radioterapia dalla introduzione nella pratica clinica della terminologia ICRU 50 (10) e 62 (11) che impone la rigida osservanza di precise regole comportamentali nella prescrizione della dose e nei report tecnici e clinici.

La Radioterapia con intento radicale

Carcinoma della laringe

Laringe sovraglottica: in Italia il trattamento di scelta è la chirurgia, seb-

bene la radioterapia possa ottenere ottimi risultati per i T1-T2 N0 vegetanti. La radioterapia è il trattamento dei casi non operabili, dei pazienti che rifiutano la chirurgia e dei casi oncologicamente non resecabili. Poichè vi è un rapporto tra positività linfonodale e stadio del tumore primitivo pari al 28% per i T1, 40% per i T2, 45% per i T3 e 73% per i T4, come riportato da Lindberg e Fletcher, e poichè, come riportato da Wang, i linfonodi positivi sono nel 55% dei casi i superiori, nel 29% i medi e nel 5% gli inferiori, le dimensioni dei campi di trattamento devono essere adeguate. La dose da erogare, con frazionamento tradizionale (180-200 cGy), varia da 6600 a 7200 cGy in funzione dello stadio del tumore primitivo e dell'interessamento linfonodale. Eventuali interruzioni nella erogazione della dose sono un fattore prognostico sfavorevole per ciò che concerne il controllo locale: pertanto devono essere evitate con appropriate terapie farmacologiche e con un approccio dietologico.

Laringe glottica: è ormai universalmente accettato che la radioterapia è in grado di ottenere percentuali di guarigione analoghe a quelle della chirurgia per i T1a e b della glottide. La scelta viene fatta in genere in base alle preferenze del paziente, al tipo di lavoro del paziente, alla esperienza ed alla disponibilità della équipe curante (chirurgo e radioterapista). La qualità della voce, dopo radioterapia, è migliore di quella dopo chirurgia, anche dopo chirurgia laser. Nel trattamento dei T2 la radioterapia non consente le stesse probabilità di controllo della chirurgia. La dose da erogare per i T1, con frazioni di 200 cGy, è compresa nel range 6400-7000 cGy; per i T2 varia da 6400 a 7200 cGy, in funzione del sottostadio T2a o T2b; per i T3-T4 è di almeno 7000 cGy.

Laringe sottoglottica: la radioterapia è il trattamento di scelta nelle lesioni iniziali T1 e T2 senza adenopatie clinicamente palpabili. Nel trattamento dei casi più avanzati la radioterapia trova indicazione per i casi non operabili o non resecabili.

Le dosi da erogare, con frazionamento tradizionale, variano da 6400 cGy a 7200 cGy, in funzione della sede e dello stadio del tumore.

Risultati

Negli stadi iniziali delle lesioni sovraglottiche, mentre con la chirurgia si ottiene dal 90% al 95% di controllo nei T1 e dall'80% al 90% nei T2 con la radioterapia si ottiene una percentuale di controllo variabile dall'80 al 90% nei T1 e dal 70% all'80% nei T2. Il recupero chirurgico dei fallimenti radioterapici rende simili le percentuali di controllo definitivo delle due modalità di trattamento (12). Le classi avanzate dei carcinomi sovraglottici hanno invece una prognosi più infausta a causa della maggiore incidenza di meta-

stasi laterocervicali. Il controllo locale dei T3 trattati con radioterapia è del 60%; per i T4 è del 40-50%.

Il controllo locale della chirurgia sola non è ben definito, poiché molti studi includono pazienti sottoposti a trattamento combinato, e varia dal 70% al 90%. Il trattamento combinato laringectomia sovraglottica e radioterapia post-operatoria ha consentito di ottenere percentuali di sopravvivenza libera da malattia di circa l'80% a 5 anni.

Le obiezioni a questa strategia si basano sull'aumentata incidenza dell'edema aritenoidico e sul conseguente ritardato decannulamento.

Il controllo locale dei T1 glottici trattati con radioterapia varia dal 90% al 95% e per i T2 dal 65% al 75% mentre i risultati del trattamento chirurgico variano dal 95% per i T1 all'80% per i T2. Negli stadi avanzati il controllo locale della chirurgia è del 90% ed i risultati del trattamento combinato chirurgico-radioterapico consentono sopravvivenze libere da malattia a 5 anni del 65% (14).

I risultati del trattamento dei tumori sottoglottici consentono sopravvivenze a 5 anni di circa il 40%.

Carcinoma della ipofaringe

Obiettivi del trattamento includono la guarigione dalla malattia, la preservazione della funzione laringea e la riduzione del rischio di complicanze e sequele. Nella ricerca della miglior terapia devono essere tenute distinte le varie sottosedi e cioè il seno piriforme, la parete faringea posteriore e la regione retrocricoaidea.

Le lesioni piccole, esofitiche e senza interessamento linfonodale (T1N0) possono essere ben curate con la sola radioterapia, qualunque sia la sottosede. Per aumentare il tasso di controllo locoregionale nel trattamento delle lesioni localmente avanzate in genere si fa ricorso ad un'associazione tra chirurgia e radioterapia. La dose ritenuta adeguata è di 5000-6000 cGy. Un altro tipo di associazione è quello proposto per i casi T1-T2 con adenopatie N2-3, e cioè la radioterapia a dosi radicali (6600-7000 cGy) seguita da chirurgia sui residui linfonodali secondo il protocollo della Università della Florida (3). Tale approccio ha consentito un miglioramento del controllo regionale del 10-15%, rispetto a dati storici.

Il trattamento dei casi avanzati con sola radioterapia, eseguita con frazionamento classico, non consente probabilità di controllo e di sopravvivenza a 5 anni superiori rispettivamente al 25% ed al 15%. Per questo motivo negli ultimi anni fervono i tentativi per aumentare lo scarto terapeutico: uno dei più interessanti è il frazionamento multiplo giornaliero (110-120 cGy x 2 sino ad una dose totale di 7660 cGy per ridurre la tossicità tardiva dei tessuti normali e migliorare i risultati terapeutici). Nei tumori dell'ipofaringe T3

e T4 Wang (2) impiega un bifrazionamento accelerato (160 cGyx2), che pare in grado di aumentare il tasso di controllo locale rispetto al frazionamento convenzionale. Altro metodo proposto per attuare un trattamento conservativo è l'associazione della radioterapia alla chemioterapia concomitante (16).

La dose curativa varia da 6600 cGy (con dose per frazione di 200 cGy) per i T1-T2 N0, a 7000-7200 cGy per i T3-4 N1-2-3; con i multifrazionamenti la dose può salire sino a circa 7600 cGy.

Eventuali interruzioni del trattamento radiante (per lo più dovute alla tossicità acuta) sono un fattore prognostico sfavorevole per ciò che concerne il controllo locale, pertanto devono essere evitate con appropriate terapie farmacologiche e con un approccio dietologico.

Per ciò che concerne l'irradiazione postoperatoria occorre irradiare anche la regione del tracheostoma. La dose totale varia in funzione dell'inclusione del paziente in un gruppo a rischio moderato, per il quale sono sufficienti dosi di 5500 cGy, oppure ad alto rischio di recidiva grazie allo studio del materiale chirurgico: per questo gruppo di pazienti la dose deve essere elevata da almeno 6000 cGy sino a circa 6500 cGy (15). La radioterapia postoperatoria dovrebbe essere iniziata tra la 4° e la 6° settimana dall'intervento chirurgico.

Gli effetti tossici acuti della radioterapia si manifestano a carico delle mucose della faringe con difficoltà di alimentazione, che in genere si manifesta durante la seconda parte del trattamento. Le possibili complicazioni e sequele della radioterapia curativa sono l'edema marginale laringeo, con indicazione alla tracheostomia, la condronecrosi laringea e la grave fibrosi del collo: tali complicanze e sequele sono oggi rare e non superiori globalmente al 5% dei casi trattati. Le complicanze del trattamento associato radiochirurgico sono le fistole faringo-cutanee, le stenosi esofagee o tracheali e, più raramente, la rottura della carotide (<1%), quasi sempre conseguente ad una fistola.

Risultati

La forma di trattamento dei carcinomi ipofaringei meglio documentata riguarda la combinazione chirurgia-radioterapia postoperatoria. Secondo i più recenti protocolli con trattamenti associati (13- 16) le percentuali di sopravvivenza globale a 5 anni oscillano intorno al 75% per i T1N0, 60% per i T2N0, 30% per i T1-T2N1 e T3N0-1 e 15% per i T4N0-1. Fattore condizionante la sopravvivenza globale e libera da malattia è non tanto la classe del tumore primitivo, quanto lo stato linfonodale. La sopravvivenza globale a 5 anni per gli N0 è del 60% circa, per gli N1 del 30% per gli N2 del 5%; per gli N3 non si hanno sopravvivenze a 5 anni. La radioterapia esclusiva fornisce, invariabil-

mente, risultati mediocri, eccezion fatta per lesioni limitate ed esofitiche del seno piriforme (circa il 50% di controllo locale), mentre fattore altamente sfavorevole è la sede retrocricoaidea. Ciò è motivato in maniera sostanziale dalla tipologia dei pazienti trattati con radioterapia esclusiva e cioè pazienti che per ragioni diverse vengono esclusi dalla terapia chirurgica.

La associazione radiochemioterapia

Programmi di conservazione d'organo

Il trattamento dei T3 della laringe glottica è chirurgico; sono stati eseguiti dalla Veterans Administration (17) e sono attualmente in corso studi di associazione radio-chemioterapica con finalità di preservazione d'organo. I risultati dimostrano come sia possibile, grazie ad una chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia a dosi piene ottenere una sopravvivenza analoga al braccio standard di chirurgia radicale + radioterapia postoperatoria e come il tasso di preservazione della laringe sia comunque intorno al 50% dei casi trattati.

Analogamente a quanto fatto per la laringe il gruppo EORTC (18) ha eseguito uno studio comparativo tra radiochirurgia e radiochemioterapia per i carcinomi della ipofaringe: i risultati dei due bracci sono sovrapponibili e dunque il trattamento di preservazione d'organo è fattibile. Attualmente sono riportati risultati incoraggianti sui protocolli di radio-chemioterapia per le forme avanzate della laringe e della ipofaringe in alternativa alla chirurgia, con l'obiettivo di preservare la laringe (M..D. Anderson Cancer Center di Houston, con sopravvivenze superiori al 60% a 2 anni).

Radiochemioterapia dei casi avanzati

Tre meta-analisi della letteratura sui carcinomi della testa e del collo hanno dimostrato che la chemioterapia è in grado di migliorare i risultati dei trattamenti standard; la meta-analisi di Pignon (21) su 10606 pazienti trattati in 70 studi randomizzati ha quantificato in 4% il guadagno in termini di sopravvivenza dato da questo approccio; mentre il guadagno è minimo se la chemioterapia è adiuvante (1%) o neoadiuvante (2%), tale margine si dilata sino all'8% in caso di trattamento radiochemioterapico concomitante; il guadagno in termini di controllo locoregionale giunge sino al 19%: pertanto le conclusioni del lavoro enfatizzano come tale approccio sia quello attualmente metodologicamente più corretto.

In una nostra precedente esperienza (22) di uno studio randomizzato di radioterapia con 70 Gy paragonata alla stessa radioterapia più carboplatino a settimane alterne il risultato fu in favore del gruppo di radiochemioterapia concomitante sia in termini di controllo locale che di sopravvivenza globa-

le. Tale dato era particolarmente significativo nel sottogruppo laringe ed ipofaringe.

Nella nostra attuale esperienza (23), che fa tesoro della precedente esperienza, il trattamento deve essere eseguito con una chemioterapia di induzione seguita da una chemioradioterapia concomitante a dosi piene. Il protocollo è pesante ma fattibile anche ambulatoriamente nel 60% dei casi; è comunque necessario un appoggio in Day Hospital per il 35% dei pazienti ed un ricovero per il restante 5%; la terapia dietologica ed un buon supporto farmacologico sono indispensabili. Nello studio di fase I-II oltre il 90% dei pazienti ha avuto una RC clinica.

Prospettive future

Le prospettive più rilevanti del trattamento con radioterapia dei carcinomi della laringe e della ipofaringe paiono oggi le seguenti:

1. Estensivo impiego della radioterapia conformazionale 3D e della intensità modulata (19, 20) per quanto riguarda i carcinomi della laringe sovraglottica e della ipofaringe in stadio II,III: infatti la radioterapia conformazionale è in grado di consentire una maggiore omogeneità nella distribuzione di dose all'interno del volume trattato e pertanto consente di dare luogo a programmi di dose escalation (ad esempio con dosi di 70, 74 e 78 Gy). Tale approccio consentirebbe di minimizzare uno dei più importanti problemi che attualmente ci troviamo quotidianamente ad affrontare, e cioè la giunzione tra i campi, che è la naturale sede di rischio di "geografic misses" o, al contrario, di danno da sovradosaggio (24).
 2. Miglioramento dei programmi integrati radiochemioterapici, che includono comunque un tempo di trattamento concomitante; tale programma, da riservarsi ai casi in stadio IV sarà incentrato da una parte sul corretto impiego dei farmaci (tipo, dose), dall'altra sul mantenimento di una tempistica ideale, anche grazie all'impiego dei modificatori della risposta biologica (eritropietina ed amifostina), ed infine sulla escalation di dose che le moderne tecniche di radioterapia quali la intensità modulata (IMRT) consentono, eventualmente anche solo a livello di "boost" finale in casi estremamente avanzati.
-
-

Bibliografia

1. Fletcher GH.: Textbook of Radiotherapy. Lea & Febiger ed. Philadelphia, 1972.
 2. Wang C.C.: Radiation therapy for head and neck neoplasms. Wiley, New York; 1983.
 3. Million RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer. a multidisciplinary approach. Lippincott Company, Philadelphia 1984
 4. Horiot JC.: Radiothérapie accélérée et hyperfractionnée. Bilan des essais thérapeutiques. Bulletin du cancer 77: 299-306, 1990.
 5. Magno L., Bonetti B., La Face B.: Il ruolo della radioterapia nel trattamento del carcinoma sopraglottico e delle aree linfonodali satelliti. Atti Giornate vittoriesi di Laringologia, 223-244, 1986.
 6. Olmi P, Cellai E, Chiavacci A, Fallai C: Accelerated fractionation in advanced head and neck cancer: results and analysis of late sequelae. Radiotherapy & Oncology 17: 199-207, 1990.
 7. Gabriele P. Orecchia R: Risultati e fattori prognostici della radioterapia dei carcinomi della laringe in stadio avanzato. Radiol Med. 1990.
 8. Coia et al: Three dimensional photon treatment planning in carcinoma of the larynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21: 183-192, 1991.
 9. Gabriele: La radioterapia conformazionale. Atti del Corso: La conformazione della dose in Radioterapia, Villa Gualino, 1999.
 10. ICRU report 50: Prescribing, Recording, and reporting photon beam therapy. ICRU 7910 Woodmont avenue, Bethesda, USA, 1 september 1993.
 11. ICRU report 62 (supplement to ICRU report 50). ICRU 7910 Woodmont avenue, Bethesda, USA, 1 november 1999.
 12. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Millino RR. Carcinoma of the supraglottic larynx: a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. Head Neck 1990; 12: 208.
 13. Ho C.M., Lam K.H., Wei W.I. et al.: Squamous cell carcinoma of the hypopharynx: analysis of treatment results. Head & Neck 15(5): 405-12, 1993 Sep-Oct.
 14. Molinari R., Banfi A., Demicheli R. Neoplasie del distretto cervico-facciale. In: G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna: Medicina Oncologica 5° Ed., pp. 685-738, Masson S.p.A., Milano 1994.
 15. Zelefsky M.J., Kraus D.H., Pfister D.G. et al: Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. Head & Neck 18(5): 405-11, 1996.
 16. Beauvillain C., Mahe M., Bourdin S. et al.: Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. Laryngoscope 107(5): 648-53, 1997.
 17. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Eng J Med 1991; 324: 1685-1690.
-

18. Lefebvre J.L., Chevalier D., Lubinski B. et al.: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J. Nat. Cancer Inst.* 88(13): 890-9, 1996.
19. van Dieren et al: Beam intensity modulation using tissue compensators or dynamic multileaf collimation in three dimensional conformal radiotherapy of primary cancers of the oropharynx and larynx, including the elective neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 1299-1309, 2000.
20. Emami et al: Conformal radiotherapy in head and neck cancer: The Washington University experience. *Frontiers in Radiation Oncology*, vol 29: 207-220, 1996.
21. Pignon JP, Bourhis Jdomege C, Désigné L and MACH-NC collaborative group: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data.: *The Lancet*, 355: 949-955, 2000.
22. P. Gabriele, M. Tessa, R. Ragona, M. Rampino, M. G. Ruo Redda, E. Del Mastro, M. Airolidi, P. Rotta, G. Moro, F. Munoz, R. Orecchia, G.L. Sannazzari: An interim analysis of phase III study on radiotherapy versus RT plus carboplatin in inoperable stage III-IV head and neck carcinoma. *European Congress ESTRO Wien, 1996.*
23. Fornari G., Artusio, Airolidi M, Rosmino C, Gabriele P: A phase II study neoadjuvant chemotherapy plus concomitant radiochemotherapy for head and neck region advanced cancers. Submitted to *Tumori* 2002.
24. Baiotto B., Stasi M., Schwarz M: Dosimetric evaluation of fields junction in head and neck irradiation. *Proc. Book of Int. Congress: New trends in Head and Neck Oncology.* 177-179, Maf ed. Torino, 2001.

CHIRURGIA COMPARTIMENTALE NEI TUMORI DELLA LINGUA: CRITERI PER UNA CHIRURGIA RADICALE. RISULTATI PRELIMINARI

LUCA CALABRESE, VANESSA ROSSI, ROBERTO BRUSCHINI, JAROSLAV KRAUS E FAUSTO CHIESA

I tradizionali principi della radicalità chirurgica in oncologia orale in generale e nei tumori della lingua in particolare prevedono l'asportazione del tumore con margini di resezione ad almeno due centimetri dalla lesione clinica, in quanto il fronte di progressione tumorale può essere microscopicamente distante dalla massa clinicamente individuata. Oggi questi criteri vanno modificati perché sappiamo che tale progressione tumorale avviene preferenzialmente lungo le aree di minore resistenza che sono rappresentate dagli spazi paralleli alle fibre muscolari linguali, dai vasi e dai nervi.

La complessità anatomica della lingua rende particolarmente difficile il rispetto della radicalità chirurgica. La muscolatura intrinseca trasversale del corpo linguale è strettamente intersecata con le fibre longitudinali estrinseche dei muscoli genio-glosso ed io-glosso. L'iniziale infiltrazione della neoplasia, che tende a svilupparsi trasversalmente, quando raggiunge in profondità le fibre muscolari della muscolatura estrinseca, cambia il fronte della progressione tendendo a verticalizzarsi verso la profondità, facilitato anche dalla intensa attività contrattile della muscolatura estrinseca e dalla marcata curvatura dalla base della lingua al pavimento orale del muscolo io-glosso. D'altronde è riconosciuto che lo spessore tumorale è uno dei parametri prognostici più importanti e nell'infiltrazione in profondità è difficile riconoscere il coinvolgimento delle fibre dei muscoli estrinseci presenti nel corpo linguale - criterio di classificazione nello stadio pT4 piuttosto che pT2 (1-5). Il setto linguale ed il periostio rappresentano invece degli ostacoli naturali, invasi e superati solo in fase avanzata, mentre inizialmente la malattia tende a decorrere parallela ad essi.

In sintesi nel corpo linguale è difficile stabilire quanto muscolo vada asportato. La progressione in profondità dei tumori, la presenza di barriere naturali che disegnano due unità linguali simmetriche con vasi, nervi e fibre muscolari (fronti di progressione del tumore) e la necessità di asportazione della ghiandola sublinguale e dei tessuti molli limitrofi, sede dei linfatici di connessione e dei linfonodi sottolinguali interposti, suggeriscono l'impor-

tanza di una resezione longitudinale possibilmente in blocco con i linfonodi laterocervicali.

Per cercare di razionalizzare la tecnica demolitiva abbiamo pensato di utilizzare i criteri di radicalità tipici del "compartimento anatomico" applicati nei sarcomi muscoloscheletrici o a localizzazione parenchimale.

Il setto mediano della lingua e il periostio hanno lo stesso ruolo della fascia muscolare negli arti, dove un singolo muscolo o un gruppo di muscoli sono considerati un compartimento. Questo criterio nei sarcomi ha migliorato il controllo locale in modo statisticamente significativo rispetto alla tradizionale ampia resezione condotta in base alla macroscopica estensione del tumore (6, 7).

Quindi, nei tumori della emilingua anatomicamente limitati al compartimento, è possibile una pianificazione preoperatoria multidisciplinare allo scopo di identificare i gruppi di muscoli linguali coinvolti. Questi vengono disinseriti dalle inserzioni ossee ed asportati completamente, mentre vengono rispettate le naturali barriere rappresentate dal setto mediano linguale e dal periostio. In considerazione del fatto che un muscolo, anche se sezionato parzialmente, perde la sua funzione, non riscontriamo un aggravamento del deficit funzionale. In ogni caso con questa modalità decisionale si può anticipatamente prevedere l'entità del difetto funzionale e quindi pianificare una ricostruzione appropriata.

In questo lavoro presentiamo i risultati preliminari di questa tecnica chirurgica compartimentale.

Materiali e Metodi

Dal giugno 1999 al giugno 2001 abbiamo trattato all'Istituto Europeo di Oncologia 29 carcinomi squamosi (SCC) della lingua mobile non precedentemente trattati, applicando i criteri della chirurgia compartimentale.

Tecnica chirurgica

Il labbro, il mento e il collo sono divisi da un'incisione mediana a tutto spessore condotta con delle zeta multiple che consente di allestire un doppio lembo cervico-facciale. L'incisione orizzontale segue una linea naturale nella parte inferiore del collo. Lo svuotamento laterocervicale è mono- o bilaterale, radicale o selettivo a seconda della dimensione e sede del tumore e dello stato clinico dei linfonodi. Prima di aprire la mandibola, il ventre anteriore del muscolo digastrico viene sezionato e il muscolo miloioideo viene disinserito dall'osso ioide e separato lungo la linea mediana da quello controlaterale. In questo modo vengono visualizzati i sottostanti muscoli

genioioideo e genioglosso bilateralmente. L'arteria linguale viene legata in prossimità dell'osso ioide. Dopo una minima dissezione del periostio nella zona sinfisaria, viene eseguita una mandibulotomia mediana preservando gli incisivi inferiori (se non vi è patologia apicale o un decorso irregolare della radice dentaria). La linea della mandibulotomia è eseguita a livello della spina mentoniera così da preservare entrambe le inserzioni dei muscoli genioioidei in assenza di infiltrazione profonda del genioglosso, il quale viene comunque sempre disinserito dalla sinfisi mentoniera e separato dal muscolo controlaterale; quindi la lingua viene progressivamente divisa lungo il setto mediano che viene incluso nel pezzo operatorio. Il muscolo miloioideo viene staccato dalle inserzioni mandibolari. In questo modo la lesione viene esposta in maniera ottimale. Se le neoplasie sono localizzate nel terzo posteriore il muscolo io-glosso viene disinserito dallo ioide. La dissezione dall'osso ioide consente un diretto approccio alla vallecchia ed un perfetto controllo della base della lingua e del complesso stilo-ioideo. Ovviamente se vi è progressione della neoplasia lungo le fibre trasversali del muscolo intrinseco, la resezione viene allargata all'emilingua controlaterale. Il nervo linguale e l'ipoglosso ben esposti, vengono sezionati il più cranialmente possibile. L'emilingua viene rimossa con una porzione di pavimento orale in modo da includere completamente la ghiandola sublinguale in blocco con i tessuti molli presenti nel tratto di connessione con la ghiandola sottomandibolare attorno al muscolo miloioideo. Se è possibile una porzione della punta della lingua con i muscoli intrinseci viene preservata. Il pezzo operatorio viene rimosso in blocco con i linfonodi. Viene realizzata una appropriata ricostruzione. In caso di completa emiglossectomia o quando essa viene allargata controlateralmente, la prima scelta ricostruttiva è un lembo libero rivascularizzato di avambraccio, utilizzando il tendine del muscolo palmare lungo per ricreare l'arco di tensione tra l'osso ioide e la sinfisi mandibolare (18 pazienti). Quando viene preservata la punta della lingua un lembo locoregionale può essere preso in considerazione (8 platisma e 3 lembi miocutanei di gran pettorale). L'osteosintesi viene realizzata con due miniplacche. In tutti i casi è stata effettuata una tracheotomia non in continuità con l'incisione cervicale.

Pazienti

Le caratteristiche dei pazienti sono mostrate in tabella 1. Due pazienti cT4 hanno ricevuto una radioterapia preoperatoria bifrazionata. La demolizione è stata effettuata secondo i criteri dei compartimenti anatomici con resezione in blocco dei linfonodi laterocervicali secondo la tecnica sopra descritta. In tutti i casi l'approccio è stato mediante una mandibulotomia mediana. La ricostruzione in 16 casi si è avvalsa di un lembo libero rivascularizzato di

avambraccio, in 13 casi di un lembo miocutaneo regionale (4 pectoralis major e 9 platisma). Il follow-up oncologico comprendeva un esame clinico e fibroscopico rinofaringolaringeo ogni due mesi e una radiografia del torace ogni 12 mesi. Una valutazione funzionale è stata effettuata a 1, 3 e 12 mesi in 15 pazienti. 11 pazienti sono stati sottoposti a radioterapia postoperatoria: 7 per lesioni pT4 e 4 per la presenza di metastasi multiple linfonodali extracapsulari.

Risultati

L'esame istologico evidenzia in tutti i casi un coinvolgimento neoplastico della muscolatura estrinseca della lingua, ove il setto mediano ha operato da barriera, ed in tre pazienti (10,3%) il tumore ha superato la linea mediana lungo le fibre trasversali della muscolatura intrinseca. In tutti i casi la radicalità sia sulla mucosa che sulla muscolatura è stata ampia, ad eccezione di un caso (uno dei due pazienti sottoposti a radioterapia preoperatoria) in cui è stato rilevato un limite critico microscopico sulla regione tonsillare (radicalità raggiunta intraoperatoriamente con diversi esami estemporanei).

15 pazienti avevano un'invasione perineurale o vascolare (52%). 10 pazienti avevano metastasi multiple ed uno di questi mostrava invasione del linfonodo sottomandibolare con diffusione extracapsulare ed invasione del muscolo miloioideo. Il follow up medio è 20,8 mesi (mediana 21 mesi). La sopravvivenza media dei pazienti è 22,3 mesi. Un paziente è deceduto per altra causa senza evidenza di malattia dopo 12 mesi.

Tre pazienti (10,3%) hanno avuto una recidiva locoregionale. Un paziente trattato per una lesione T2N2b del terzo posteriore della lingua ha avuto una recidiva dopo 7 mesi (5 mesi dopo la radioterapia) nella residua muscolatura intrinseca della punta della lingua omolateralmente. Il secondo paziente, trattato per un T4N0 dopo radioterapia, ha avuto una recidiva nella regione tonsillare. Il terzo paziente (T2N2b con invasione dei tessuti molli nell'area sottomandibolare) ha sviluppato una recidiva (impossibile definire se di T o di N) 5 mesi dopo RT nella porzione profonda del pavimento orale. Il risultato funzionale per i 15 pazienti valuta una capacità di parlare o deglutire paragonabile ai risultati di un trattamento standard.

Discussione

Nei tumori del cavo orale la sede linguale ha maggiore aggressività loco regionale. Il controllo della malattia nello stadio iniziale T1 senza metastasi

cervicali si aggira indipendentemente dalla terapia utilizzata intorno al 90%, mentre scende al 70-60% nei T2, per poi crollare negli stadi III o IV ove la percentuale di sopravvivenza a 5 anni varia dal 18 a 50% a seconda le diverse esperienze. Vi è unanime consenso che la radicalità istologica condiziona il DSF, poiché la più comune causa di morte correlata a tumore è rappresentata dalla recidiva locale della neoplasia (12-16). Quindi obiettivo primario è cercare di ottenere margini ampiamente radicali

I tumori T2 (diametro 2-4 cm, TNM AJCC 1998-17-) sono le lesioni più frequenti. Il margine di resezione muscolare profondo è il più critico, perché il tumore può recidivare dando segni clinici tardivi. L'attuale sistema di stadiazione prende in considerazione solo l'estensione della malattia senza distinguere sede di presentazione e volume globale della neoplasia. Quest'ultimo è invece uno dei parametri più importanti per definire il rischio di recidiva locale e di metastasi cervicali. Vi è inoltre una grande difficoltà nel valutare la diffusione iniziale lungo le fibre muscolari estrinseche della lingua, che è il criterio TNM differenziale tra pT4 e pT2: questo crea problemi di stadiazione e di valutazione prognostica.

La posizione anatomica della muscolatura estrinseca, con una accentuata curvatura dalla base della lingua e del pavimento orale e la sua intensa attività contrattile facilitano la progressione posteriore profonda del tumore, ed infatti la più frequente sede di recidiva è a livello della regione sovraioidea (1-6-14).

Altri fattori prognostici importanti sono l'invasione dei vasi (permeazione o embolizzazione), e dei nervi. L'invasione vascolare e nervosa sono riscontrate in circa il 50% dei casi: esse potrebbero rappresentare il fronte di progressione della diffusione tumorale e la loro invasione vicino ai margini potrebbe significare una malattia residua microscopica (1). Il corso dei nervi e dei vasi è parallelo alle fibre muscolari e quindi anche in questo caso la progressione tumorale è longitudinale alle fibre stesse. La rimozione radicale e completa di queste strutture (che definiamo unità funzionale) costituisce la chirurgia compartimentale. Questa tecnica ideata ed applicata nella terapia dei sarcomi ha significativamente migliorato il controllo locale se paragonata ad exeresi empiricamente condotte sulla base della valutazione intraoperatoria della estensione macroscopica della malattia: in una serie di 471 pazienti Azzarelli ha riportato un controllo locale del 76% in pazienti trattati con una chirurgia compartimentale rispetto al 53% della chirurgia tradizionale ($p < 0,001$) (7-11).

La lingua può essere parimenti paragonata ad un compartimento fasciale muscolare, con un setto mediano ed un periostio a limitare la diffusione tumorale; quindi è teoricamente applicabile il criterio di radicalità della chirurgia compartimentale per lesioni anatomicamente confinate all'emilingua.

Questo concetto è enfatizzato dalle precedenti considerazioni patologiche. L'obiettivo principe è il controllo della infiltrazione profonda tumorale ai muscoli, specialmente della muscolatura estrinseca dove l'attività muscolare favorisce una rapida progressione tumorale e il processo di metastatizzazione, e dove il controllo della progressione tumorale lungo nervi e vasi e la diffusione al tessuto areolare sublinguale ed alla ghiandola sublinguale giocano un importante ruolo prognostico. Nella nostra casistica si conferma come la neoplasia rimane limitata alla muscolatura estrinseca di un lato nel 100% dei casi contenuti entro la linea mediana, mentre nei 3 casi con estensione controlaterale la diffusione è avvenuta lungo il decorso del muscolo intrinseco trasversale. Tutte queste considerazioni suggeriscono l'importanza della resezione longitudinale radicale.

I criteri di questa chirurgia sono più anatomici e razionali e quindi consentono di pianificare la resezione. Si può effettuare una esauriente pianificazione prechirurgica in collaborazione con i radiologi al fine di determinare quale gruppo di muscoli linguali sia coinvolto e vada quindi rimosso. Quindi questo criterio di radicalità può essere anche applicato dopo terapia adiuvante preoperatoria.

Un buon accesso chirurgico è essenziale per consentire una adeguata resezione compartimentale tridimensionale del tumore linguale. La mandibulotomia associata alla labiotomia inferiore offre il miglior accesso a tutte le aree della bocca e dell'orofaringe. La divisione dei muscoli alla loro origine dal tubercolo genieno è alla base del razionale di una resezione anatomica della neoplasia, e quindi la mandibulotomia mediana è da preferire a quella paramediana.

Per quanto riguarda il trattamento della rete linfatica localizzata nel tessuto compreso tra il pavimento orale e i primi livelli linfonodali, l'osservazione di Woolgar, sui pattern di diffusione dei tumori dal sito primario suggerisce che la chirurgia compartimentale in continuità con il collo teoricamente offre la miglior possibilità di asportazione radicale del tumore.

Tra le principali obiezioni fatte a questa tecnica vi sono il potenziale aggravamento della funzionalità residua e l'ampio difetto anatomico. Considerando che un muscolo resecato perde la sua funzione anche se solo parzialmente tagliato, la completa asportazione dei muscoli estrinseci dall'inserzione ossea rispettando il setto mediano linguale non incrementa il difetto funzionale; d'altro canto conoscendo in anticipo quale sarà il difetto si può pianificare una appropriata ricostruzione funzionale ed anatomica.

Dopo una glossectomia parziale (emi o subtotale), insieme con il muscolo miloioideo, l'osso ioide perde la sua simmetria e stabilità e tende a chiudere lo spazio ipofaringeo; la lingua perde la proiezione esterna ed inferiore ed il contatto con il palato. La ricostruzione con un lembo è obbligatoria. La

motilità della nuova lingua determina la capacità fonatoria e deglutitoria. La duplice vascolarizzazione e innervazione motoria e sensitiva della lingua ci permette di ristabilire una buona funzione dopo una emiglossectomia, se l'obiettivo della ricostruzione è finalizzato ad esaltare le funzioni residue della parte controlaterale e a creare una lingua mobile.

In caso di emiglossectomia o glossectomia subtotale, quando c'è una porzione residua della base della lingua, preferiamo ricostruire con un lembo libero di avambraccio includendo il tendine del muscolo palmare lungo che viene suturato dal residuo della base linguale o dall'osso ioide all'arco mandibolare. Il nuovo arco di tensione creato supporta e aumenta il movimento della residua base linguale. Il lembo viene particolarmente modellato in modo da realizzare un contatto glosso-palatale. La forma della nuova lingua con il suo supporto tendineo mantiene i risultati a lungo termine. Quando viene preservata la muscolatura intrinseca della punta linguale essa può essere parzialmente suturata su se stessa, e quindi per la ricostruzione del pavimento orale è sufficiente un platisma o un lembo di gran pettorale, con lo scopo di ottenere una buona motilità della lingua residua.

Come già riscontrato in letteratura, non segnaliamo un aggravamento funzionale o estetico della mandibulotomia e della labiotomia (18-20).

Attualmente abbiamo circa il 10% di recidiva locale a 21 mesi di follow-up (incluso il caso dove è difficile distinguere tra una recidiva del tumore nella lingua residua o una recidiva dei tessuti molli derivante da una diffusione extracapsulare del linfonodo sottolinguale interessato). Nel confronto con la nostra casistica storica nel periodo 1994-1998, se consideriamo un gruppo omogeneo di 29 pazienti con tumori della lingua classificati T2 e trattati con un'ampia escissione transorale e svuotamento latero cervicale differito ritroviamo 7 casi sfavorevoli (24,1%): 5 recidive locali (17,2%) e due recidive al collo. Se selezioniamo solo i casi T2 (indipendentemente dallo spessore della lesione) del gruppo trattato con chirurgia compartimentale abbiamo 11,1% di recidiva locoregionale; questo conferma quindi l'andamento positivo del differente approccio.

L'analisi della probabilità di sopravvivenza non è stata inclusa in questo lavoro a causa del follow-up breve, ma i risultati preliminari ed i risultati morfo-funzionali paragonabili alla tecnica tradizionale, incoraggiano la conclusione della fase di studio.

152

Tabella 1

Pz	T	RT preop bifrazionata	RT postop	lembo	Follow up
18	T2	-	4 (per N)	8 platisma 10 avambraccio	16 NED 2 Rec T (6 mesi)
1	T3	-	-	1 platisma	1 NED
10	T4	2	7	4 pettorale 6 avambraccio	1 rec T (10 mesi) 8 NED 1 DOD (12 mesi)

Bibliografia

1. Woolgar JA. T2 carcinoma of the tongue: the histopathologist's perspective. *Br. J Oral Maxillofac Surg* 1999 Jun;37(3):187-93
2. Woolgar JA. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999 Jun;37(3):175-80
3. Kuriakose MA, Loree TR, Hicks WL, Welch JJ, Wang H, DeLacure MD. Tumour volume estimated by computed tomography as a predictive factor in carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000 Oct;38(5):460-5
4. Pameijer FA, Balm AJM, Muller S. Variability of tumours volumes in T3-staged head and neck tumours. *Head and neck* 1997; 19: 6-13
5. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong E. Predictive value of tumours thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; 152: 345-350
6. Steinhart H, Kleinsasser O. Growth and spread of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250(6):358-61
7. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980 Nov-Dec;(153):106-20
8. Azzarelli A. Surgery in soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1993;29A(4):618-23
9. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981 Mar 1;47(5):1005-22
10. Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL. Anterior compartment resection of the thigh in soft-tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 1998 Aug;24(4):308-12
11. Stotter A, Fallowfield M, Mott A, Fisher C, Westbury G. Role of compartmental resection for soft tissue sarcoma of the limb and limb girdle. *Br J Surg* 1990 Jan;77(1):88-92
12. Berrino F, Gatta G. Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998 Dec;34(14 Spec No):2154-61
13. Spiro Rh, Strong EW. Epidermoid carcinoma of the tongue: treatment by partial glossectomy alone. *Am J Surg*, 1971; 122: 707-10
14. Haddadin KJ, Soutar DS, Webster MH, Robertson AG, Oliver RJ, MacDonald DG. Natural history and patterns of recurrence of tongue tumours. *Br J Plast Surg* 2000 Jun;53(4):279-85
15. Sessions D, Spector G, Lennox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 112: 4 616 2002.
16. Prince S, Bailey BM. Squamous carcinoma of the tongue: review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999 37, 164-174
17. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. Manual for staging of cancer, 3rd edn. American Joint Committee on cancer. Philadelphia: JB Lippincott, 1998
18. Devine JC, Rogers SN, McNally D, Brown JS, Vaughan ED. A comparison of aesthetic, functional and patient subjective outcomes following lip-split mandibulotomy and man-

154

dibular lingual releasing access procedures. : Int J Oral Maxillofac Surg 2001 Jun;30(3):199-204

19. Rogers SN, Lowe D, Patel M, Brown JS, Vaughan ED. Clinical function after primary surgery for oral and oropharyngeal cancer: an 11-item examination. Br J Oral Maxillofac Surg 2002 Feb;40(1):1-10
20. Rapidis AD, Valsamis S, Anterriotis DA, Skouteris CA. Functional and aesthetic results of various lip-splitting incisions: A clinical analysis of 60 cases. J Oral Maxillofac Surg 2001 Nov;59(11):1292-6

LE RESEZIONI CONSERVATIVE NEI TUMORI DEL CAVO ORALE

GIUSEPPE SPRIANO, LUCA MUSCATELLO, RAUL PELLINI, RAFFAELE ROSELLI
Dipartimento di Neuroscienze e patologia cervico-facciale (Direttore Giuseppe Spriano)
Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria - Fondazione Macchi - Varese

Introduzione

Le neoplasie epiteliali del cavo orale, pur potendo interessare qualunque sottosede, sono più frequenti nelle zone declivi della bocca dove il contatto con gli agenti cancerogeni è maggiore, infatti il 75% dei tumori del cavo orale origina dal pavimento orale, dal bordo laterale della lingua e dal trigono retromolare (1,2).

La diffusione neoplastica progredisce dalla mucosa alla sottomucosa dove trova tessuti di differente resistenza. Il muscolo, il tessuto adiposo e quello nervoso offrono scarsa resistenza alla diffusione neoplastica, viceversa il periostio e l'osso costituiscono una valida barriera(3) e questo va attentamente considerato nella programmazione del trattamento chirurgico. Per una corretta exeresi tumorale i principi da seguire prevedono necessariamente un'adeguata esposizione e una escissione con margini di sezione in tessuto sano con la consapevolezza che l'entità dell'asportazione dei tessuti molli condizionerà la gravità degli esiti funzionali, mentre la resezione mandibolare anche quelli estetici (4,5,6).

Principi chirurgici

La principale difficoltà nella resezione dei tumori del cavo orale sta nel giudicare correttamente quale debba essere il limite dell' exeresi, nel poterlo dominare tridimensionalmente e nel valutare la necessità e l'entità di una resezione ossea (8).

Considerando le "possibili vie di fuga" è consigliabile una resezione condotta ad una distanza prudenziale di circa 2 cm dal limite macroscopico

della neoplasia (14). L'esame istologico estemporaneo dei limiti di resezione è raccomandabile.

La decisione di asportare il periostio, una porzione del margine alveolare o un segmento di mandibola a tutto spessore è oggetto di discussione e, a volte, la decisione è intraoperatoria perchè non è sempre possibile stabilire con certezza il rapporto di vicinanza o l'infiltrazione del tumore rispetto all'osso nella stadiazione clinica e radiologica pre-operatoria.

Criteri clinici per valutare l'infiltrazione ossea sono rappresentati dalle dimensioni, dalla sede e dalla adesione all'osso del tumore. Un valido criterio è anche rappresentato dalla innaturale mobilità dentaria che, se presente, è un segno quasi certo di infiltrazione.

La specificità delle tecniche di Imaging è relativamente bassa ed il riscontro intraoperatorio rappresenta il metodo più affidabile, soprattutto se accoppiato all'esame estemporaneo del periostio, nella definizione del rapporto tra il tumore e la mandibola (12,13). Le metodiche radiologiche utilizzabili per valutare l'interessamento osseo sono l'Ortopantomografia, la TAC, il Dental Scan e la SPECT.

La figura 1 mostra l'immagine TAC di un'erosione tumorale in contatto col nervo alveolare. La figure 2, 3 mostrano rispettivamente una neoplasia infiltrante la mandibola visualizzata con una inquadratura TAC e con una ricostruzione tridimensionale. Queste immagini sottolineano la validità dell'imaging nel visualizzare l'entità della infiltrazione ossea e della ricostruzione tridimensionale per avere un'idea "spaziale" della neoplasia. Tutte queste tecniche comunque in genere sottostimano le reali dimensioni neoplastiche. La figura 4 mostra il pezzo operatorio dello stesso caso con l'evidenza di quanto le reali dimensioni siano maggiori di quelle attese dall'imaging.

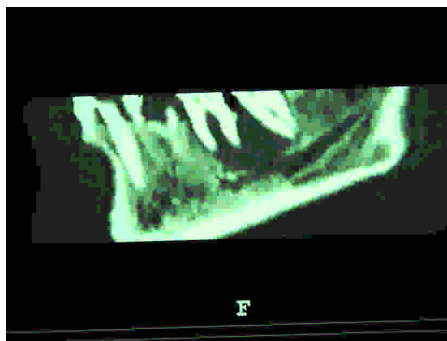


Fig. 1. Infiltrazione tumorale fino al canale alveolare dell'infiltrazione ossea.

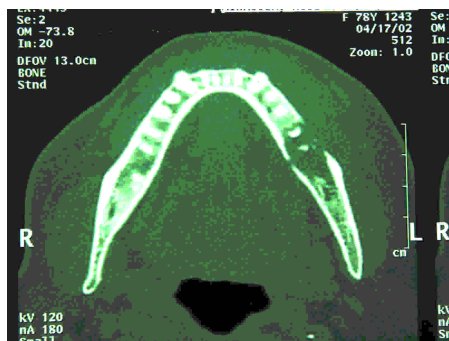


Fig. 2. Immagine TAC.

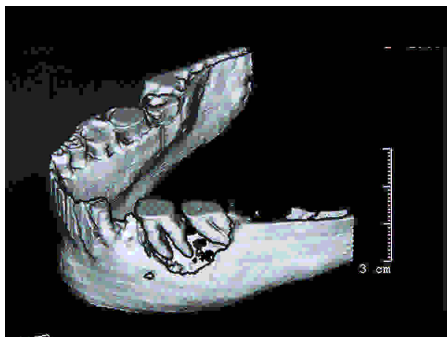


Fig. 3. Ricostruzione tridimensionale.



Fig. 4. Il pezzo operatorio.

Un secondo esempio è quello riportato nella figura 5 che mostra un'immagine TAC senza segni di sicura infiltrazione tumorale, mentre la figura 6 mostra il pezzo operatorio relativo con una vasta infiltrazione tumorale.

Alla luce di queste considerazioni in generale la vicinanza del tumore al periostio, il sospetto di una sua infiltrazione ed eventualmente una infiltrazione minima della corticale comporta la decisione di effettuare una resezione marginale di mandibola che, nel caso siano presenti i denti, deve prevedere l'asportazione completa degli alveoli nel tratto interessato, poiché la membrana periodontale rappresenta una via di diffusione tumorale.

Una franca infiltrazione tumorale della corticale, e/o ovviamente della midollare, rende invece necessaria una resezione segmentaria di mandibola spesso estesa a comprendere tutto il decorso del nervo alveolare, fino alla emimandibulectomia o alla resezione sub-totale.



Fig. 5.

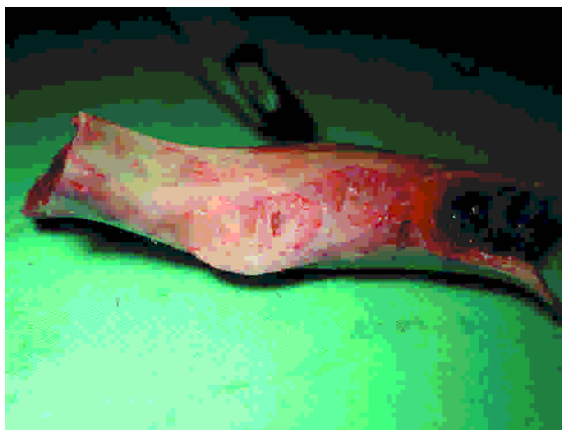


Fig. 6.

Non potendosi stabilire con certezza, soprattutto in programmazione preoperatoria, la eventuale infiltrazione ossea e per evitare modifiche intraoperatorie dell'entità della resezione, per tutti quei casi "intermedi" col tumore a ridosso dell'osso abbiamo recentemente utilizzato una tecnica di autotrapianto mandibolare. Questa prevede l'asportazione segmentaria del tratto di mandibola a contatto con il tumore, la separazione dell'osso dai tessuti molli, la sterilizzazione del segmento mandibolare in azoto liquido (10 minuti per 2 volte) e il suo reinnesto. Questa tecnica, quando l'osso non sia indebolito dalla profonda erosione tumorale, fornisce il migliore materiale di trapianto possibile in termini di compatibilità e forma. Il suo limite è invece costituito dalla possibilità di estrusione, di infezione dell'innesto o del suo riassorbimento. L'accorgimento per ovviare a questo pericolo è rappresentato dal prelievo del periostio del radio, assemblato nel lembo fascio-cutaneo di avambraccio microvascolarizzato, che viene utilizzato per rivestire l'osso congelato usando anche l'accortezza di isolare l'innesto dalla contaminazione dal cavo orale con suture accurate. Il periostio dovrebbe avere il compito di rifornire la componente cellulare che andrà a ripopolare l'impalcatura ossea. Questa procedura si è dimostrata affidabile con una vitalità dell'innesto clinica, radiologica e al controllo scintigrafico post-operatorio, è di relativamente facile realizzazione, non presenta la morbidità tipica dei siti ossei donatori e consente ottimi risultati estetici e funzionali.

L'accesso chirurgico

L'accesso chirurgico va scelto in base alla sede e alle dimensioni del tumore, alla necessità di associare una dissezione del collo e al tipo di ricostruzione scelta.

L'accesso ideale è quello che consente una ampia esposizione della sede del T con il controllo di tutti i margini di resezione e con il rispetto della cosmesi e della funzionalità.

Gli accessi comunemente utilizzati sono il transorale, il transorale allargato, il cervicale (visor flap) ed il translabiale.

L'accesso transorale ha il vantaggio di evitare cicatrici cutanee facciali ma, a causa della scarsa visualizzazione ottenibile, specie in presenza di un'apertura buccale limitata, è utilizzabile solo per tumori anteriori e/o di piccole dimensioni.

L'accesso transorale allargato consiste nella sezione a tutto spessore della guancia tra i rami del VII nervo cranico a partire dalla commessura labiale in direzione postero-superiore. Questo accesso incrementa notevolmente la visualizzazione rispetto al transorale e viene utilizzato per tumori posteriori. Tra i vantaggi di questo accesso vi è anche la facilità e la rapidità di esecuzione. Viceversa lo svantaggio è rappresentato dalla cicatrice facciale evidente e dal trisma cicatriziale residuo conseguente alla sezione del buccinatore.

La fig. 7 mostra l'esito estetico e funzionale di questo accesso.

La via transcervicale mediante il visor flap consiste nel creare un lembo premandibolare dissecando i tessuti molli antistanti la mandibola senza interrompere la continuità ossea o della cute facciale.

Si effettua un "mandibular degloving" ottenendo un accesso al cavo orale e alla mandibola più agevole rispetto al transorale e che consente di dominare meglio il margine posteriore della neoplasia e di effettuare resezioni mandibolari. Usando il visor flap è anche spesso possibile conservare comunque il nervo alveolare inferiore, preservando la sensibilità cutanea mentoniera, anche in caso di resezione marginale della mandibola. Questo può essere fatto individuando il nervo alla sua emergenza dal forame mentoniero e nel trasformare, con una fresatura, il canale alveolare in una doccia, liberando lateralmente il nervo per la lunghezza desiderata. In caso di resezione marginale di mandibola, si potrà utilizzare il canale stesso come limite inferiore della osteotomia. La figura 8 mostra l'accesso ottenibile tramite visor-flap con preservazione dei nervi alveolari.



Fig. 7. Gli esiti estetici e funzionali dell'accesso transorale allargato.



Fig. 8. Accesso al cavo orale per via cervicale (visor-flap) con preservazione dei nervi alveolari.

Con questo accesso è possibile effettuare una resezione mandibolare marginale con dissezione linfonodale in monoblocco, tramite la tecnica del pull-through. Alcuni autori utilizzano il degloving di una emimandibola con accesso cervicale anche per effettuare resezioni segmentarie di mandibola o mandibolotomie conservative, evitando così la divisione labiale.

L'accesso translabiale permette l'exeresi di tumori posteriori del cavo orale e consiste nella sezione del labbro inferiore e nella confezione di un lembo labio-genieno associato alla mandiblectomia conservativa o demolitiva. L'incisione cutanea può essere effettuata in vario modo, in considerazione degli esiti estetici, cercando di evitarne l'esecuzione in corrispondenza della resezione ossea. Usualmente sezioniamo il labbro inferiore sulla sua linea mediana, seguiamo il contorno del mento dal lato del lembo effettuando poi una sezione sottomandibolare ed un'eventuale incisione cervicale nel caso vi sia la necessità di associare uno svuotamento linfonodale.

Lo scollamento del lembo, in caso di resezione segmentaria, procede in senso anteroposteriore, a partire dal forame mentoniero ed è subperiostiale. La dissezione può interessare o meno anche il muscolo massetere a seconda della sede ed estensione della neoplasia. La figura 9 mostra un accesso translabiale per l'accesso ad un tumore posteriore.



Fig. 9.



Fig. 10.

Nei tumori a sviluppo posteriore o nei casi in cui vi sia una scarsa apertura labiale, quando una resezione ossea non sia necessaria, si può ottenere una buona visualizzazione utilizzando la via transmandibolare conservativa ("mandibular swing"). Dopo aver effettuato la labiotomia, senza scolpire il lembo labio-genieno, si divide la mandibola effettuando una osteotomia verticale e si guadagna l'accesso alla porzione posteriore del cavo orale dividendo il pavimento orale. La sezione mandibolare, preferibilmente da effettuare con profilo ad incastro, può essere fatta in sede mediana o paramediana, evitando di far coincidere la linea di osteotomia con l'incisione cutanea. Per effettuare l'osteotomia è spesso necessaria l'estrazione di un elemento dentario. Per poter ruotare lateralmente la mandibola oltre alla sezione della mucosa del pavimento orale e' necessario dividere il muscolo miloioideo, in caso di osteotomia paramediana; Se invece l'osteotomia e' mediana andranno divisi anche i muscoli genioglosso, genioioideo e il ventre anteriore del digastrico. La continuità ossea viene poi ristabilita con placche da osteosintesi in titanio. La figura 10 mostra un accesso translabiale associato a mandibulotomia conservativa.

Rimozione del tumore

La resezione transorale ha il vantaggio di evitare cicatrici cutanee facciali ma presenta dei limiti di visualizzazione tumorale. Questa tecnica va quindi limitata a piccoli tumori T1 del bordo linguale, del pavimento orale, del margine alveolare o della guancia. Gli interventi realizzabili per questa via sono rappresentati dall'emiglossectomia e dalle sue varianti più limitative, dalla pelvessectomia laterale, dalla glossopelvessectomia laterale, dalle mandibulectomie marginali e dalle resezioni gengivali e geniene limitate. Nei tumori del pavimento orale anteriore la presenza dei denti rende più difficoltoso

sa l'exeresi diminuendo l'angolo di visione e rendendo più lontano il margine inferiore della exeresi. Piani di clivaggio affidabili sono quello tra periostio e mandibola anteriormente e tra muscolo genioglosso e ghiandola sottolinguale. I tumori del pavimento orale laterale necessitano più frequentemente di resezioni composite data la contiguità tra pavimento e mandibola e frequentemente la via transorale non è sufficiente. Anche i tumori del corpo linguale posteriore sono più difficilmente asportabile tramite la via transorale.

Nei casi di tumori più estesi l'exeresi transorale può essere agevolata dall'accesso transorale allargato e dall'accesso translabiale. Anche questa tecnica, oltre ai limiti già citati, per definizione non comporta la continuità con il collo per cui non consente l'intervento in monoblocco sui linfatici e l'impiego di tecniche ricostruttive microvascolarizzate. Questo accesso trova indicazione per la rimozione di tumori laterali del fornice gengivale e della infrastruttura e in generale in quei casi in cui sia necessario disporre di un maggior campo visivo per una asportazione attraverso la apertura orale.

Nel caso in cui vi sia la necessità di una exeresi tumorale in monoblocco con il tessuto celluloadiposo sottomandibolare si può ricorrere ad un accesso combinato transorale e sottomandibolare (pull-through). Questa tecnica è quindi indicata per i tumori del pavimento orale per il quale la resezione endorale risulti insufficiente, in genere T2 con limitata estensione alla faccia inferiore della lingua o al margine alveolare. E' possibile includere nella exeresi una resezione marginale della mandibola. Quest'intervento comporta, oltre all'incisione cutanea cervicale, relativa al trattamento dei linfonodi del collo, una resezione a tutto spessore del pavimento orale aspor-

tando la neoplasia in continuità col primo livello linfonodale. L'accesso al cavo orale si può ottenere sia per via transorale che con un visor-flap o un lembo translabiale.

La figura 11 mostra il "pull-through di una buccopelvectomia associata ad exeresi marginale di mandibola exeresi composta con accesso tramite visor-flap.

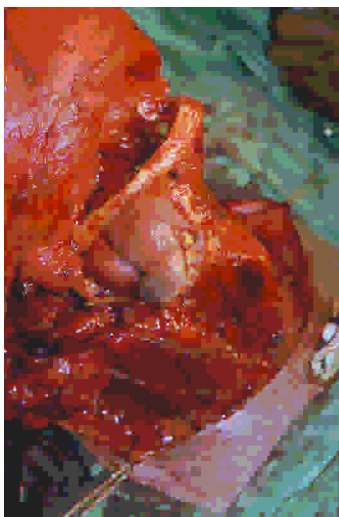


Fig 11.

A parte la sezione mandibolare ricostitutiva utilizzata per l'ampliamento dell'accesso, la resezione della mandibola effettuata per motivi di radicalità oncologica può riguardare una porzione del margine alveolare (mandibulectomia marginale) o un tratto a tutto spessore (resezione segmentaria). Più raramente e' stata descritta la resezione sagittale (corticale interna della mandibola).

La decisione di effettuare una mandibulectomia marginale e' dettata dalla necessità di ottenere un margine di sezione adeguato in tessuto sano in tumori molto vicini all'osso oppure per l'exeresi di tumori del pavimento orale che arrivano ad interessare il periostio alveolare o minimamente la corticale. La resezione deve interessare l'intero processo alveolare. I rischi di questa procedura comprendono la possibilità di una frattura mandibolare perioperatoria o postoperatoria soprattutto nei pazienti edentuli che presentano un riassorbimento osseo mandibolare (10). In caso di maggiore infiltrazione ossea si renderà necessaria la resezione segmentaria.

Revisionando la nostra casistica degli anni 1989-98 su 50 mandibulectomie segmentarie effettuate solo 11 (22%) presentavano una infiltrazione ossea istologicamente evidente, viceversa nessuna delle 30 resezioni marginali di mandibola risultava infiltrata (15). Dal punto di vista oncologico è quindi deducibile a posteriori che in 39 casi le resezioni ossee siano state non strettamente necessarie, provocando i noti deficit funzionali ed estetici, ma comunque giustificate da esigenze chirurgiche oncologiche (adeguato margine di resezione in tessuto sano) o per il dubbio di infiltrazione ossea agli esami preoperatori.

Per questi motivi crediamo al futuro della tecnica di autotrapianto mandibolare, che trovando indicazione nei casi di infiltrazione dubbia o limitata della mandibola e in assenza di una diagnostica per immagini ad alta specificità, si pone in una posizione intermedia tra la resezione marginale e segmentarla consentendo di trattare in modo oncologicamente affidabile un ampio spettro di casi clinici. L'intervento è gravato da tempi operatori lunghi in doppia equipe, peraltro identici a quelli necessari per l'impiego della fibula o di altri innesti da autotrapiantare, ma consente una ricostruzione ottimale per le ragioni prima dette. Ovviamente va considerata una controindicazione a questo intervento l'invasione massiva della mandibola, soprattutto per il riassorbimento osseo che rende la mandibola inconsistente dopo la sterilizzazione o nei casi in cui le condizioni generali del paziente non consentono l'effettuazione di un intervento chirurgico lungo o non garantiscano buone possibilità di attecchimento del lembo microvascolarizzato. Restano da valutare i risultati a lungo termine per la eventuale possibilità di rivitalizzazione dell'innesto o la possibilità di impiegare mandibole omologhe opportunamente trattate per annullare l'antigenicità.

Complicanze

La chirurgia dei tumori del cavo orale è gravata da una incidenza di possibili complicanze superiore a quella che si osserva per le altre sedi cervico-cefaliche (16,17). Questa è dovuta innanzitutto alla presenza di un ambiente settico del cavo orale, legato alla cattiva igiene orale e alla possibile presenza di fenomeni necrotici tumorali, che condiziona una alterazione del flusso salivare che fisiologicamente contribuisce alla pulizia del cavo orale; secondariamente alle precarie condizioni generali dei pazienti, legate alla frequente patologia associata, che incidono sull'efficienza dei processi riparativi. Infine il frequente ricorso all'impiego della radioterapia pre o post-operatoria espone ad un maggior rischio di complicanze estetiche e funzionali.

Per quanto riguarda l'accesso chirurgico gli inevitabili difetti cosmetici delle linee di incisione, in un distretto corporeo esposto, possono essere ridotte solo dalla meticolosità delle suture.

Nella fase di exeresi, accanto alla imprescindibile necessità di resecare il tumore in sufficiente tessuto sano, va posta la massima attenzione alla conservazione delle strutture non invase: superfici mucose, muscoli, nervi, vasi, ecc. L'eccessiva riduzione del volume linguale, soprattutto a carico della base lingua può rendere impossibile la deglutizione, mentre la riduzione del corpo causa anche una dislalia. La vitalità neuro-vascolare del tessuto residuo è essenziale nella prospettiva di un recupero della funzionalità. La sezione accidentale del nervo ipoglosso residuo, o della arteria linguale impediscono il soddisfacente recupero funzionale, sia nella deglutizione che nella fonazione. Vanno evitati, se possibile, i danni a carico del nervo linguale e dell'alveolare inferiore con compromissione della sensibilità del labbro e del cavo orale e possibile incontinenza labiale.

Molta cura va dedicata alla realizzazione delle resezioni mandibolari marginali per il pericolo di una frattura accidentale e all'affrontamento e alla sintesi dei monconi mandibolari nell'approccio transmandibolare ricostruttivo. Nei casi in cui la rimozione chirurgica del tumore sia avvenuta per via cervicale (pull-through) o comunque in continuità con lo svuotamento del collo, la complicanza più temibile è rappresentata dalla fistola salivare. Questa può essere evitata con l'accuratezza della sintesi tra i tessuti residui e gli innesti ricostruttivi.

Anche le metodiche di ricostruzione scelte condizionano gli esiti funzionali. Vanno evitate le ricostruzioni con lembi linguali che incarcerano la lingua impedendone la funzione. Anche utilizzando lembi microvascolarizzati o peduncolati bisogna badare a lasciare una sufficiente mobilità linguale. Il lembo utilizzato non deve poi essere di volume eccessivo in quanto, non

essendo sensibile, altera comunque le funzioni del cavo orale e se troppo voluminoso impedisce a sua volta la mobilità linguale. La scelta del lembo ricostruttivo da impiegare deve tener conto non solo della affidabilità ed idoneità di impiego per i singoli difetti da riparare, ma anche della necessità di ridurre le complicate dell'area donatrice.

In conclusione la chirurgia del cavo orale è quella dove appare più difficile il raggiungimento di un equilibrio tra la imprescindibile necessità di una radicalità oncologica exeretica e una ricostruzione tissutale che permetta il mantenimento della funzione d'organo condizione indispensabile per affiancare alla sopravvivenza una sufficiente qualità di vita.

Bibliografia

- 1- Mashberg A et al.: Anatomical Site and Size of 222 early asymptomatic oral SCC. Cancer 36: 2149, 1976
- 2- Maccomb WS et al.: Intra Oral Cavity from : Cancer of the Head and Neck, Baltimore the Williams and Wilkins co. p.89
- 3- Marchetta FC et al: The periosteum of the mandible and intraoral carcinoma. Am J surg 122:711, 1971
- 4- Mc ConnelFMS et al: Surgical Variables affecting postoperative swallowing efficiency in oral cancer patients: a pilot study. Laryngoscope 104: 87-90; 1994
- 5- Pauloski BR et al: Surgical Variables affecting speeching treated patients with oral and oropharyngeal cancer. Laryngoscope 108: 908-16; 1998
- 6- Wilson RM et al: Effects of haemimandibulectomy on quality of life. Laryngoscope 108: 1574-7 1998
- 7- TNM classification of malignant tumors John Wiley & Sons, Inc Publication, Fifth Edition, 1997
- 8- Cleary KR et al: Oral SCC and the mandible. Ann. Otol Rhinol Laryngol 104: 977-9; 1995
- 9- Randal CJ et al: Marginal mandibulectomy for malignant disease: indications, rationale and results. J Laryngol Otol 101: 676-84, 1987
- 10- Ward GE et al: Cancer of the oral cavity and pharynx and results of treatment by the means of the composite operation. Ann Surg 150:202-20; 1959
- 11- Mc Gregor IA et al: Cancer of the face and the mouth. Pathology and management for surgeons. Churchill Livingstone, Edimburgh 1986
- 12- McGregor IA et al: Reactive changes in the mandible in the presence of SCC. Head & Neck 10: 378-86; 1988
- 13- Brown JS et al: A comparison of different Imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral SCC. Br J Oral andMaxillofac Surg.32: 347-9; 1994.
- 14- Acton CHC et al: Investigative modalities of mandibular invasion by SCC. Laryngoscope 110: 2050-5; 2000.
- 15- Roselli R et al: surgical Treatment of the lateral oral cavity cancer. : Proceedings of the 7th International Congress on Oral Cancer . April 2001, The Hague, The Netherlands
- 16- Brown BM et al Etiologic factors in head and neck wound infection. Laryngoscope 94: 46-51; 1987
- 17- Eisele DW Complications in Head and Neck Surgery Mosby 1993

LA RICOSTRUZIONE DELLA MANDIBOLA

S. PODRECCA, M. SQUADRELLI, D. FALLAHDAR, G. CANTÙ

Dipartimento di Oncologia Cervico Cefalica. Dir. Cantù G.

Istituto Nazionale dei Tumori - Milano

INTRODUZIONE

Il problema della ricostruzione della mandibola ha coinvolto intensamente i chirurghi che si occupano della patologia neoplastica di questo distretto, infatti l'interruzione della continuità di questo segmento osseo, anche se limitata, comporta danni estetici e funzionali molto rilevanti: i monconi risultano liberi di fluttuare nel cavo orale, si dislocano medialmente per l'azione dei muscoli pterigoidei, si perde il contatto fisiologico tra l'arcata dentaria superiore e quella inferiore e la masticazione viene compromessa fino a diventare impossibile. Per queste ragioni il problema ricostruttivo è sempre stato pressante e ciò è testimoniato dall'ampio numero di materiali che sono stati sperimentati per la ricostruzione: dalle resine acriliche, alle protesi di metallo, al trapianto di osso autologo; ma la vera svolta si è avuta quando abbiamo imparato a trapiantare osso autologo rivascolarizzato ovvero con l'avvento delle tecniche ricostruttive microchirurgiche. Esse ci hanno consentito di riabilitare pazienti che prima avrebbero potuto vivere solamente una vita da "grandi invalidi".

A ulteriore testimonianza dell' "ansia di fare sempre meglio" sta il numero di lembi ossei rivascolarizzati che sono stati via via proposti: dalla costola e dal metatarso (ora in disuso) al radio, alla scapola, alla cresta iliaca, al perone e, da ultimo, alla mandibola dello stesso paziente, surgelata, riposizionata nella sua sede naturale e ricoperta con la cute di un lembo rivascolarizzato d'avambraccio.

Presso il Dipartimento di Oncologia Cervico Facciale dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano abbiamo affrontato il problema della ricostruzione mandibolare fin dagli anni '70 utilizzando protesi di metallo (1); ma anche per noi il vero progresso si è avuto con il trapianto di osso rivascolarizzato.

CASISTICA

La nostra esperienza inizia nel 1988 con il lembo osteo-cutaneo di radio ed assomma a 25 casi; nel 1992 abbiamo eseguito il primo trapianto di lembo osteo-cutaneo di perone ed ora siamo a 41 casi; nel 1997 abbiamo reimpiantato la prima mandibola surgelata ricoprendola con un lembo d'avambraccio ed ora abbiamo una casistica di 29 casi.

Bisogna subito specificare che la composizione del lembo di avambraccio si è modificata con il procedere dell'esperienza. Abbiamo iniziato con il lembo fascio-cutaneo "classico" e l'abbiamo utilizzata in 14 casi; successivamente abbiamo incluso una "stecca" di radio per reintegrare l'altezza della mandibola che veniva reimpiantata – 3 casi – ed infine abbiamo utilizzato il lembo d'avambraccio comprendente il solo periostio del radio, naturalmente vascularizzato – 12 casi -. In totale abbiamo eseguito 95 ricostruzioni oro-mandibolari. Però la nostra valutazione riguarderà solamente i pazienti ricostruiti secondo le due ultime metodologie giacchè, attualmente, il radio è considerato tecnica di seconda scelta a causa dello spessore limitato di osso che può essere prelevato. Ciò vuol dire che l'analisi sarà fatta su 70 casi di ricostruzione mandibolare (41 + 29).

Dal punto di vista istologico si tratta di:

- 49 casi di carcinoma spinocellulare (essi includono tutti i pazienti in cui è stata reimpiantata la mandibola)
- 9 casi di sarcoma
- 3 casi di ameloblastoma maligno
- 5 casi in cui precedenti ricostruzioni erano fallite
- 4 casi di patologia benigna ampiamente distruttrice
- 70 in totale.

Per quanto concerne la valutazione delle pregresse terapie i dati sono i seguenti:

- 41 casi: non pretrattati oppure sottoposti a trattamenti chemioterapici con finalità prechirurgica
- 11 casi: recidivi ad uno o più interventi chirurgici
- 7 casi: radiotrattati con un dosaggio $\geq$ a 60 Gy
- 11 casi: sottoposti ad entrambi i trattamenti.

Questi ultimi pazienti costituiscono un gruppo in cui le difficoltà tecniche della ricostruzione sono significativamente aumentate fino a diventare molto impegnative a causa delle pregresse demolizioni e della sclerosi delle parti molli indotta dalla radioterapia.

Il perone trapiantato è stato osteotomizzato per conferirgli la morfologia desiderata mentre era ancora attaccato al peduncolo vascolare, ed in particolare:

• 0 osteotomie	2 casi
• 1 osteotomia	16 casi
• 2 osteotomie	17 casi
• 3 osteotomie	5 casi
• 4 osteotomie	1 caso
Totale	41 casi

Tutti i monconi ossei sono stati solidarizzati mediante l'uso di miniplacche e viti.

Ovviamente la mandibola surgelata non ha richiesto osteotomie.

Per quanto riguarda l'estensione della resezione mandibolare e del successivo reimpianto, ci siamo rifatti alla classificazione di Urken (2). Il risultato è stato come segue:

• 2 segmenti	20 casi
• 3 segmenti	7 casi (emimandibola)
• 4 segmenti	2 casi

Nella nostra serie il condilo è sempre stato risparmiato in modo che il reimpianto ha potuto essere solidarizzato su entrambi i monconi.

Per quanto riguarda la patologia da prelievo essa è presente in entrambe le serie; vediamo la nel dettaglio:

- con il lembo osteocutaneo di perone -

- 31 casi: assente o minima
- 6 casi: necrosi più o meno estesa dell'innesto cutaneo
- 2 casi: zoppia media e grave non neurogena
- 2 casi: zoppia media e grave da deficit del nervo peroneo comune (entrambi operati)

- con la mandibola surgelata + il lembo d'avambraccio -

- 27 casi: assente o minima
- 2 casi: necrosi parziale o totale dell'innesto cutaneo

Vediamo ora le complicanze della ricostruzione.

- con il lembo osteocutaneo di perone -

- 30 casi: assente o minima
- 4 casi: esposizione endoorale delle miniplacche
- 1 caso: frattura di una miniplacca

170

- 2 casi: necrosi parziale della cute
 - 1 caso: guarito per seconda intenzione con retrazione del pavimento orale
 - 1 caso: riparato con un lembo nasogenieno ruotato endooralmente
 - 1 caso: pseudoartrosi della giunzione peroneo – mandibolare con conseguente danno funzionale e morfologico
 - 1 caso: esposizione endo-orale e rimozione di un frammento d'osso.
41 casi in totale.
- con la mandibola surgelata + lembo d'avambraccio -
- 16 casi: assente o minima
 - 7 casi: deiscenza mucosa
 - 1 caso: guarito
 - 3 casi: mandibola rimossa
 - 3 casi: mandibola in sede in condizioni precarie
 - 5 casi: deiscenza cutanea
 - 3 casi: mandibola rimossa
 - 2 casi: mandibola in sede in condizioni precarie
 - 1 caso: necrosi totale del lembo microchirurgico
29 casi in totale.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'uso del peroneo vascularizzato è una metodica ricostruttiva ampiamente sperimentata: Il primo report in letteratura risale al 1989 ad opera di Hidalgo (3). Da allora l'uso di questo lembo è andato progressivamente diffondendosi ed ora è ritenuto uno dei mezzi disponibili più efficaci.

La mandibola sterilizzata per congelamento e reimpiantata, è stata usata in passato sin dagli anni '70 (4) ma poi è stata abbandonata per i risultati deludenti che offriva (5). E' stata riproposta da noi nel 1997 associandone l'uso di un lembo rivascularizzato molto affidabile come il lembo di avambraccio, - e questa è la novità -, perché si era visto che l'esito infausto della ricostruzione dipendeva in modo preponderante dalla deiscenza della sutura mucosa e/o cutanea: essa determinava un inquinamento settico di tutto il campo operatorio e un osteite dell'osso trapiantato che veniva progressivamente espulso.

La possibilità di ottenere una ricostruzione "a perfetta tenuta" del cavo orale poteva ridurre drasticamente l'insorgenza di queste complicazioni ed è per queste ragioni che la tecnica è stata riproposta associandone un lembo di avambraccio.

Se stimiamo quante osteotomie avremmo dovuto fare ad un perone per ricostruire il segmento di mandibola rimossa e reimpiantata otteniamo che 20 casi avrebbero richiesto una osteotomia, 7 casi due osteotomie e 2 casi 3 osteotomie; ne deduciamo che la lunghezza media del segmento osseo ricostruito nelle due serie è sovrapponibile e quindi confrontabile.

Và detto che la lunghezza di perone trapiantabile è tale da poter ricostruire tutta la mandibola, cosa non fattibile quando viene reimpiantata; inoltre, nel perone, si possono apporre impianti endoossei su cui alloggiare una protesi dentaria che ha tutte le carte in regola per ricostruire una funzione masticatoria pressochè normale; noi l'abbiamo fatto in 5 casi con risultati soddisfacenti (6); ciò non è mai stato tentato nella mandibola surgelata per il timore che una complicanza settica possa compromettere tutta la ricostruzione. L'uso del lembo antibrachiale periostio-cutaneo oppure osteo-cutaneo potrebbe rappresentare la chiave di volta per superare questo gap; è ben noto infatti l'effetto osteo genetico del periostio ed i tre lembi osteocutanei d'avambraccio da noi effettuati, hanno dimostrato la completa integrazione del radio con la mandibola reimpiantata. Vi potrebbero essere pertanto i presupposti per ricostruire una compagine ossea molto vitale suscettibile di ricevere impianti. Il problema merita ulteriore approfondimento clinico-sperimentale, peraltro già iniziato nel 2001 (7), perché il recupero della funzione masticatoria, allo stato attuale delle conoscenze, rappresenta un obiettivo che non può essere ignorato.

Nella nostra esperienza la patologia da prelievo del lembo osteocutaneo di perone è occorsa in 10 casi: 4 di essi presentavano una zoppia medio-grave che ha richiesto una correzione chirurgica in 2 casi; ma direi che un certo indebolimento della gamba è sempre presente per cui diventa rischiosa la pratica di attività fisica che prevedano movimenti traumatici dell'articolazione del ginocchio e della caviglia come il calcio o il tennis.

L'utilizzo della mandibola surgelata non comporta alcuna patologia aggiuntiva: si tratta di un osso che comunque verrebbe eliminato. Vi è solamente il prelievo del lembo di avambraccio le cui conseguenze funzionali sono molto modeste: solamente 2 casi di necrosi dell'innesto cutaneo che hanno determinato un prolungamento del tempo di recupero del funzionamento della mano e la persistenza di modeste disestesie.

La morfologia della mandibola ricostruita con il perone può essere molto buona, ma quando si reimpianta la stessa mandibola e non vi sono complicanze chirurgiche, il risultato è perfetto.

A questo riguardo l'esito morfologico della ricostruzione è stato valutato secondo un criterio soggettivo che teneva conto delle condizioni morfofunzionali di partenza e che dava il massimo punteggio al miglior risultato atteso (score 0-10).

172

Ecco i risultati:

	Perone	Mandibola surg.
casi non valutabili	=	7
risultati buoni o ottimi	24 (score 8-10)	15
risultati sufficienti o discreti	11 (score 6-7)	=
risultati insufficienti	5 (score 4-5)	1
risultati pessimi	1 (score 0-3)	6
totale	41	29

I casi non valutabili della mandibola surgelata dipendevano da un follow-up < a 4 mesi, da una recidiva occorsa entro 4 mesi oppure dalla necrosi del lembo. E' stato scelto questo limite di tempo perché è sembrato il minimo indispensabile per poter valutare adeguatamente il risultato della ricostruzione.

Valutiamo ora il risultato morfo-funzionale.

Considerando come successi i risultati stimati $\geq$ a 6 della nostra scala abbiamo: 35 su 41 per il perone (85.4%) e 16 su 22 per la mandibola surgelata (72.7%). Ma bisogna considerare che 5 dei 6 casi di insuccesso della serie dei peroni erano stati valutati come insufficienti (score 4-5) e quindi avevano migliorato la situazione di partenza anche se in modo parziale, mentre 5 dei 6 casi di insuccesso della mandibola surgelata erano stati valutati pessimi (score 0-3) per cui avevano fallito l'obiettivo. Per queste ragioni la differenza di performance delle due ricostruzioni è più netta di quanto dicano le percentuali su citate.

L'esperienza via via acquisita ci ha permesso di mettere a fuoco i trabocchetti della ricostruzione con la mandibola surgelata: essi sono la deiscenza della sutura cutanea e la deiscenza della sutura mucosa. Negli ultimi 10 casi, operati nel 2001, abbiamo posto la massima cura in queste fasi della ricostruzione e, a tutt'oggi, abbiamo dovuto rimuovere una sola mandibola. Questo dato ci sprona a continuare l'esperienza intrapresa.

In conclusione possiamo dire che il perone risulta più affidabile della mandibola surgelata per quanto riguarda il risultato finale globalmente inteso. In questo osso si possono apporre impianti e ricostruire una dentatura quasi normale.

La procedura comporta una patologia da prelievo che, da minima, può essere anche parzialmente invalidante.

La mandibola surgelata è meno affidabile per quanto riguarda il risultato finale, ma, quando non vi sono complicazioni, offre il migliore risultato morfologico possibile.

L'osso trapiantato non è ritenuto suscettibile di riabilitazione implantologica.

La patologia da prelievo è scarsa.

Per terminare sottolineo che queste valutazioni sono ancora preliminari e vanno approfondite con ulteriori indagini clinico-sperimentali.

Bibliografia

- 1) Podrecca S. Cislighi E. Catania V.C. Rekonstruktion des unterkiefers nach halbseitenresektion. Zahnärztliche Praxis Sonderdruck Heft 2 34 jahr, 11 februar 1983
 - 2) Urken M.D., Buchbinder D., Weinberg H., Vickery C. et al.: Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of the oral cancer patient: A comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. Laryngoscope 101: 935-950 1991
 - 3) Hidalgo D.A. Fibula free flap: A new method of mandible reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 84: 71, 1989
 - 4) Weaver A.W. and Smith D.B. Frozen autogenous stent-graft for immediate reconstruction in oral cancer surgery. Am. J. Surg. 126: 505 Oct. 1973
 - 5) Leipzig B., Cummings C.W.: The current status of mandibular reconstruction using autogenous frozen mandibular graft. Head Neck Surg. 6: 992 1984
 - 6) Salvatori P. Podrecca S. Cantù G. et al. Riabilitazione protesica con impianti endossei di mandibole ricostruite con perone rivascolarizzato. Acta Otorhinolaryngol.Ital. 21,300-305,2001
 - 7) Garusi C. Calabrese L. Giuliano G. Mazzarol G. Podrecca S. Chiesa F. Fassati R. Mandible reconstruction and autogenous frozen bone graft: experimental study on rats Microsurgery 21:131-134 2001
-
-

DISCUSSANT

F. LUNGH, M. LUNGH

I quesiti che ci siamo posti all'inizio del corso sono stati:

- 1) Conservazione d'organo nei tumori della testa e del collo
- 2) Conservazione di funzione
- 3) Stato dell'arte nel 2002
- 4) Prospettive future

Il corso è iniziato con una relazione magistrale sulla storia del trattamento dei tumori della testa e del collo a cura del Dr. Spinato Roberto, che ha fatto un'ampia ricerca bibliografica al fine di cogliere i primordi della terapia in tali tumori e quindi, in continuità storica, arrivare a quello che è possibile oggi nel 2002.

Gli obiettivi che ci poniamo oggi sono la guarigione delle lesioni e la qualità di vita del paziente e sta diventando sempre più importante percorrere una strada finalizzata alla conservazione d'organo e/o alla conservazione delle funzioni.

Licitra e Biffi hanno revisionato la letteratura sul ruolo della RT e CT dagli anni '87 ad oggi, finalizzato alla conservazione d'organo nei tumori della laringe ed ipofaringe, di pazienti candidati a laringectomia totale.

Dalla letteratura emergono:

- 1) La CT può essere usata per selezionare pazienti per la RT.
- 2) Il miglioramento statisticamente significativo (8%) sulla sopravvivenza solo quando la CT è stata associata in modo concomitante alla RT
- 3) Ruolo fondamentale nella chirurgia di salvataggio
- 4) Stadiazione accurata dei pazienti da inserire in tali protocolli.

Grandi fa il punto segnalando la necessità di non unire i risultati di tumori della laringe ed ipofaringe. Sono due sedi separate che a parità di stadio presentano prognosi completamente diverse.

Viene riconfermata la necessità dell'accurata selezione di pazienti da sottoporre a trattamento conservativo.

176

Pone un quesito sui tumori laringei operabili con tecniche conservative (laringectomia sub totale) versus la CT-RT. La qualità di vita con la CT-RT è superiore rispetto ad una laringectomia sub totale.

In caso di fallimento è ancora possibile una sub totale?

Diventa pertanto fondamentale discutere con il paziente tutte le opzioni per una scelta condivisa e consapevole da parte del paziente.

Menaldo ed Agostini hanno analizzato i criteri di tossicità con la classificazione degli effetti tossici acuti più comuni (1998 – National Cancer Institute USA)

La classificazione CTC v.20 è quella adottata attualmente da tutti i centri, anche per uniformare e rendere paragonabili i risultati nei vari trials.

Vengono analizzate le complicanze acute e a distanza con un incremento di complicanze post operatorie nella chirurgia di salvataggio.

Maroldi e coll. dopo aver analizzato l'utilizzo delle più moderne metodiche di imaging per la stadiazione dei tumori della testa e collo, cerca di dare una risposta al quesito: l'imaging può fornire informazioni importanti nella diagnosi precoce delle recidive?

La risposta è articolata con un utilizzo di endoscopia, esame clinico e TC ed RM associata nel valutare eventuali riprese o persistenze di malattia dopo CT+RT.

Vengono dati tutta una serie di consigli per un corretto utilizzo della TC dopo chirurgia laringea.

Viene segnalata l'importanza della stadiazione TC-RM nei tumori dell'ipofaringe che alla clinica ed all'endoscopia possono essere sottostimati.

Barzan e coll. fanno il punto sulle problematiche connesse alla terapia di recupero e programmata dopo CT-RT.

1) ... “La migliore opportunità di guarire un carcinoma è costituita dalla terapia più idonea al momento della diagnosi iniziale, poichè il trattamento della recidiva dà usualmente risultati inferiori a quello del paziente naïf”.

Chirurgia su “N”

- a) chirurgia “precoce” prima della radioterapia
- b) chirurgia programmata dopo chemio-radioterapia
- c) chirurgia per persistenza di N dopo la terapia
- d) chirurgia per recidiva

Chirurgia su T

- a) tardiva la diagnosi di recidiva
 - b) performance status scaduto
-

- c) quesito: chirurgia di recupero dopo il fallimento di una preservazione d'organo con chemioterapia significa che il tumore precedentemente non era suscettibile di interventi conservativi. Lo diventa se la diagnosi di recidiva è precoce?
- d) complicanze maggiori, che salgono al 77% se l'intervento viene effettuato nei primi 12 mesi dopo la radioterapia.

Al momento poichè la prognosi è dipendente non dallo stadio iniziale, ma da quello al momento della recidiva ogni sforzo va compiuto per anticipare il più possibile la diagnosi di recidiva.

De Campora fa il punto sulle laringectomie sopracricoides, focalizzando che tale intervento può essere una vera alternativa alla laringectomia totale nella chirurgia di elevazione sui T2 glottici grandi e nei t3 glottico-sopraglottici.

Il "Cut-off-limit" per l'età non è cronologica (65 anni) ma biologica.

Punti chiave sono:

- a) le recidive insorte dopo chirurgia funzionale possono essere dominate con estrema difficoltà
- b) sia l'intervento di Labayle che quello di Majer-Piquet riconoscono indicazioni autonome, differenziate ed estremamente precise non suscettibili di deroghe, pena il rischio di clamorosi insuccessi
- c) corretta selezione dei pazienti con protocollo diagnostico preciso:
da considerare sempre
 - 1) fissità cordale
 - 2) infiltrazione cartilaginea
 - 3) infiltrazione della loggia io-tiro-epiglottica

Peretti e collaboratori relazionano sull'utilizzo del Laser CO2 nei tumori laringei. Indicazioni T1s T1 – T2 glottici.

Modulazione dell'escissione definita secondo la classificazione della European Laryngological Society:

- Tipo I corpectomia sub-epiteliale
- Tipo II corpectomia sub-ligamentosa
- Tipo III corpectomia trans-muscolare
- Tipo IV corpectomia totale
- Tipo V corpectomia estesa

Linee guida: i Pazienti candidati ad un'exeresi di Tipo I e II, privi di una diagnosi istologica preoperatoria, e quelli inviatici in esiti di procedure diagnostiche con referto di carcinoma in situ o invasivo, e pertanto candidati ad una riescissione di Tipo III, sono stati sottoposti ad intervento di biopsia escissionale "en bloc". Nei casi in cui, invece, l'estensione della lesione richiedeva l'esecuzione di una corpectomia di Tipo IV o V, è stata eseguita

una biopsia intraoperatoria in corrispondenza del punto macroscopicamente più sospetto della lesione al fine di ottenere una diagnosi in estemporanea della natura della neoformazione. In caso di conferma del sospetto neoplastico, qualora il Paziente avesse acconsentito preoperatoriamente al trattamento endoscopico definitivo, si è proceduto all'exeresi "en bloc" della lesione nello stesso tempo chirurgico.

Gabriele analizza i risultati della radioterapia.

Nei tumori sovraglottici iniziali T1-T2 la chirurgia dà una percentuale di controllo di malattia superiore di circa il 10% rispetto alla RT. Con il recupero chirurgico dei fallimenti dopo RT tale gap viene chiuso. Nei T3-T4 i risultati sono a favore della chirurgia, sebbene il dato è difficile da analizzare in quanto molti pazienti fanno chirurgia ed RT post operatoria.

Per il piano glottico sono sovrapponibili i risultati T1, nei T2 i risultati sono leggermente migliori con chirurgia da sola verso RT da sola (80% versus 65-75%).

Per l'ipofaringe i T1 possono essere ben controllati con solo RT. Nei T1-T2 N2-N3 possibile protocollo RT con successiva chirurgia sull'N.

L'associazione chemioradioterapica è la metodica più recente sia nei programmi di salvataggio d'organo che nei casi avanzati inoperabili (protocolli della V.A., dell'EORTC)

Un miglioramento dei risultati si dovrebbe avere con la radioterapia conformazionale 3D per eliminare le aree "geografic misses".

Calabrese, Chiesa e coll. fanno il punto sulla chirurgia compartimentale nei tumori della lingua.

I due cm. di margini indenni vengono considerati superati come criterio di radicalità, in quanto la progressione tumorale avviene lungo le aree di minor resistenza: fibre muscolari, vasi e nervi, per cui propongono una chirurgia compartimentale utilizzando i criteri di radicalità tipici del compartimento anatomico applicato nei sarcomi muscolo scheletrici.

Studio radiologico e discussione per valutare i muscoli interessati e pianificazione dell'intervento secondo un razionale anatomico compartimentale.

Spriano e coll. fanno il punto sulla chirurgia conservativa del cavo orale.

Key notes

- 1) Per una corretta exeresi tumorale i principi da seguire prevedono necessariamente un'adeguata esposizione ed una escissione con margini di sezione in tessuto sano con la consapevolezza che l'entità dell'asportazione dei tessuti molli condizionerà la gravità degli esiti funzionali, mentre la resezione mandibolare anche quelli estetici.

- 2) La decisione di asportare il periostio, una porzione del margine alveolare o un segmento di mandibola a tutto spessore è oggetto di discussione e, a volte, la decisione è intraoperatoria perchè non è sempre possibile stabilire con certezza il rapporto di vicinanza o l'infiltrazione del tumore rispetto all'osso nella stadiazione clinica e radiologica pre-operatoria.
- 3) La specificità delle tecniche di Imaging è relativamente bassa ed il riscontro intraoperatorio rappresenta il metodo più affidabile.
- 4) Gli inevitabili difetti cosmetici delle linee di incisione, in un distretto corporeo esposto, possono essere ridotte solo dalla meticolosità delle suture.
- 5) La massima attenzione va posta alla conservazione delle strutture non invase: superfici mucose, muscoli, nervi, vasi ecc.
- 6) Molta cura va dedicata alla realizzazione delle resezioni mandibolari marginali per il pericolo di una frattura accidentale e all'affrontamento ed alla sintesi dei monconi mandibolari nell'approccio transmandibolare ricostitutivo.
- 7) La chirurgia del cavo orale è quella dove appare più difficile il raggiungimento di un equilibrio tra la imprescindibile necessità di una radicalità oncologica e una ricostruzione tissutale che permetta il mantenimento della funzione d'organo condizione indispensabile per affiancare alla sopravvivenza una sufficiente qualità di vita.

Podrecca e coll. relazionano sulla ricostruzione della mandibola dopo asportazione.

Analizza le tecniche più in uso attualmente:

a) lembi rivascolarizzati

b) mandibola congelata

- L'uso del perone vascolarizzato è una metodica ricostruttiva ampiamente sperimentata ed ora è ritenuto uno dei mezzi disponibili più efficaci.
- La mandibola sterilizzata per congelamento e reimpiantata nel 1997 e presuppone la possibilità di ottenere una ricostruzione a "perfetta tenuta" del cavo orale per ridurre drasticamente l'insorgenza di complicazioni.
- Il perone risulta più affidabile della mandibola surgelata per quanto riguarda il risultato finale globalmente inteso.
- La mandibola surgelata è meno affidabile per quanto riguarda il risultato finale, ma quando non vi sono complicazioni, offre il migliore risultato morfologico possibile.

INDICE

<i>RELAZIONE UFFICIALE</i>	<i>pag.</i>	3
CONSERVAZIONE D'ORGANO NEI TUMORI DELLA TESTA E COLLO DR. F. LUNGHI	»	5
STORIA DELLA DIAGNOSI E DEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO R. SPINATO, G. PETROLITO, A. ABRAMO	»	7
CHEMIO E RADIOTERAPIA NEI TUMORI LARINGEI ED IPOFARINGEI: REVISIONE DELLA LETTERATURA L. LICITRA E A BIFFI	»	59
CHEMIO E RADIORAPIA NEI TUMORI LARINGEI ED IPOFARINGEI: INDICAZIONI CLINICHE E PUNTI CRITICI C. GRANDI	»	63
COMPLICANZE E SEQUELE DELLA RADIOTERAPIA DR. GIULIANO MENALDO, DR. PAOLO AGOSTINI	»	71
IMAGING NELLE NEOPLASIE DELLA LARINGE E DELL'IPOFARINGE QUALI INFORMAZIONI DECISIVE PER LO STAGING? R. MAROLDI, G. BATTAGLIA, P. MACULOTTI, D. FARINA	»	81
LA CHIRURGIA DI RECUPERO E PROGRAMMATA DOPO CHEMIO-RADIOTERAPIA PER CARCINOMA LARINGEO / FARINGEO L. BARZAN, D. POLITI, G. FRANCHIN, E. VACCHER, E. MINATEL, C. GOBITTI	»	97
LE LARINGECTOMIE SUBTOTALI RICOSTRUTTIVE E. DE CAMPORA, M. RADICI, G. BICCILOLO	»	107
INDICAZIONI E LIMITI DELLA CHIRURGIA ENDOSCOPICA NEL TRATTAMENTO DEI Tis-T1-T2 GLOTTICI G. PERETTI, C. PIAZZA, C. BALZANELLI, M. C. MENSI, M. ROSSINI, A. BOLZONI, L. O. REDAELLI DE ZINIS, A. R. ANTONELLI	»	121

182

**LA RADIOTERAPIA DEI CARCINOMI DELLA LARINGE
E DELLA IPOFARINGE**

PIETRO GABRIELE

pag. 137

**CHIRURGIA COMPARTIMENTALE NEI TUMORI
DELLA LINGUA: CRITERI PER UNA CHIRURGIA
RADICALE. RISULTATI PRELIMINARI**

LUCA CALABRESE, VANESSA ROSSI, ROBERTO BRUSCHINI,
JAROSLAV KRAUS E FAUSTO CHIESA

» 145

**LE RESEZIONI CONSERVATIVE NEI TUMORI
DEL CAVO ORALE**

GIUSEPPE SPRIANO, LUCA MUSCATELLO, RAUL PELLINI, RAFFAELE ROSELLI

» 155

LA RICOSTRUZIONE DELLA MANDIBOLA

S. PODRECCA, M. SQUADRELLI, D. FALLAH DAR, G. CANTÙ

» 167

DISCUSSANT

F. LUNGI, M. LUNGI

» 175





GioFil

IL PORTALE DELL'INFORMAZIONE SANITARIA FARMACEUTICA

[Chi è GioFil](#)

[Iscrizione](#)

[Email](#)

[Archivi](#)

Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

[MEDICI e VETERINARI](#)

[FARMACISTI](#)

[CLIENTI](#)

[ACCESSO LIBERO](#)



GioFil.TV e TG Sanità

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO TG SANITÀ](#)

[ACCESSO GioFil TV](#)



ECM-Formazione a distanza

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO DIRETTO](#)



GioFil-Altri progetti

[Engine](#)

[Accessi privilegiati](#)

[GioFil Off-Line](#)

