

PDTA TUMORI DELL'OROFARINGE

Sommario

1	Premessa	2
2	Scopo e campo di applicazione	3
3	Terminologia e acronimi	3
4	Fasi del PDTA.....	4
5	Destinatari, distribuzione ed accessibilità	17
6	Documenti di riferimento	17
7	Specifiche attuale revisione	20

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1 Premessa

I tumori dell'orofaringe sono relativamente frequenti nell'ambito del distretto testa-collo. Si presentano solitamente con disfagia, sanguinamento dell'orofaringe ed otalgia riflessa. In base ai registri tumori esistenti, l'incidenza in Italia nel periodo 1995-2002 era di 2,58 casi per 100.000 abitanti (AIRTUM, 2017). Gli uomini sono colpiti più delle donne (M:F=6:1) soprattutto tra i 50 e 70 anni.

I principali fattori predisponenti, comuni ad altri tumori del tratto aereo-digestivo superiore, sono l'abuso di alcol e di tabacco. Tuttavia, negli ultimi anni è significativamente incrementata l'incidenza di tumori correlati all'infezione del Papilloma virus (HPV positivi).

L'associazione o meno con l'infezione da HPV definisce due gruppi di pazienti distinti per quanto riguarda epidemiologia, comportamento biologico del tumore, prognosi e, dal 2017, stadiazione TNM (Gospodarowicz, Brierley, & Wittekind, 2017; G. Tirelli et al., 2018) (Box. 1).

I tumori associati ad HPV si presentano con tumori primitivi di dimensioni ridotte, localizzati a livello della tonsilla o base linguale, a fronte di grosse adenopatie al collo (spesso cistiche) e insorgono solitamente in pazienti giovani, non esposti ai classici fattori di rischio (fumo ed alcol) e dunque, in genere, con ottimo performance status. La prognosi dei tumori orofaringei HPV-positivi è decisamente migliore rispetto alle forme HPV-negative, con l'eccezione degli stadi T4N2c-N3 o presenza di tabagismo.

L'evoluzione locale dei tumori dell'orofaringe è variabile, nei carcinomi squamosi della regione tonsillare e delle base linguale la crescita è prevalentemente di tipo infiltrante e/o ulcerativa, la diffusione per via linfatica è molto frequente (55-65% dei casi) e spesso l'unico sintomo di malattia è l'adenopatia; nei tumori ghiandolari del palato la crescita è prevalentemente espansiva sottomucosa e a lungo asintomatica, pertanto spesso questi tumori sono diagnosticati in fase avanzata; mentre nei carcinomi HPV correlati si osservano minori danni genetici (cosa che li rende particolarmente sensibili a chemioterapia e radioterapia) e un rapido interessamento linfonodale, con la stessa capacità di dare metastasi a distanza del tumore HPV-negativo, anche se in tempi più lunghi. Una particolarità delle forme metastatizzate è la mancanza di organi bersaglio preferiti: sono possibili metastasi in ogni organo e/o apparato.

I percorsi di cura o percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) costituiscono, insieme alle linee guida, strumenti del governo clinico che consentono di definire standard assistenziali e di verificare l'appropriatezza dell'assistenza erogata. In particolare, il PDTA rappresenta lo strumento manageriale del governo clinico che declina le istanze medico-scientifiche, le linee guida, all'interno dei modelli organizzativi e dei sistemi operativi aziendali per l'attuazione della presa in carico. In questo modo esso è il minimo comun denominatore sia delle istanze del governo clinico, e di valutazione della qualità di cura rispetto agli standard di cura riconosciuti, sia delle logiche aziendali e istituzionali che presiedono la programmazione e progettazione dell'assistenza, nonché la sua valutazione.

Il PDTA è, quindi, la sommatoria di processi eterogenei sanitari e assistenziali (prevenzione, diagnosi, trattamento, follow up) di natura differente sotto il profilo professionale, organizzativo, logistico, ecc.; propone una specifica sequenza spaziale e temporale di attività e comportamenti, condivisa con la comunità dei portatori di interesse (professionisti, direttori delle aziende sanitarie, policy makers, pazienti), che i professionisti sono chiamati a svolgere nei diversi contesti aziendali; mira a migliorare la qualità della cura e a ridurre il ritardo nell'erogazione di trattamenti efficaci; viene valutato, nella sua interezza o in specifici sottoprocessi (per esempio, la diagnosi) rispetto ai risultati di efficacia, di efficienza delle interfacce operative che la presa in carico attiva e di equità. I principi chiave sono la centralità del paziente, l'integrazione multi professionale, la pratica basata sull'evidence based medicine (EBM) ed il miglioramento continuo della qualità.

Affinché le aziende possano gestire l'intera filiera dei servizi, coinvolta nella presa in carico dei cittadini con la medesima condizione di salute, occorre che i diversi processi (da quello diagnostico fino a quello terapeutico o di palliazione) vengano interpretati come parti di un continuum e gestiti in modo unitario allo scopo di guidarne i contenuti e le interdipendenze reciproche.

2 Scopo e campo di applicazione

La realizzazione del presente PDTA ha avuto i seguenti scopi:

- l'armonizzazione delle pratiche adottate nell'area pordenonese allo scopo di garantire equità e qualità delle cure;
- l'organizzazione della presa in carico della coorte di pazienti affetti da tumori del distretto testa-collo attraverso forme di confronto guidate delle pratiche e degli interventi messi in campo;
- lo sviluppo di un PDTA condiviso dalla comunità professionale e dalle istituzioni in seno alle quali essi operano;
- lo sviluppo di un metodo strutturato di adozione nella pratica clinico assistenziale delle condizioni di appropriatezza clinica e organizzativa;
- la predisposizione di sistemi di valutazione delle performance clinico assistenziali che adottano indicatori condivisi da implementare all'interno delle due Aziende;
- lo sviluppo di una comunità di pratiche che condivide ed elabora assieme, le soluzioni organizzative e le pratiche clinico assistenziali funzionali, da un lato, a condividere le migliori expertise esistenti, valorizzando il capitale di saperi e esperienza già presenti, e dall'altro avviare stabili processi di confronto e di scambio tra comunità professionali (quella medica e quella chirurgica, ad esempio) e istituzioni;
- lo sviluppo di logiche di organizzazione a rete dei servizi destinati alla casistica oncologica.

Il campo di applicazione del presente PDTA si applica al Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) e all'Azienda Sanitaria del Friuli Occidentale (ASFO) nella presa in carico dei pazienti affetti da neoplasie del distretto testa collo.

3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
CH	Chirurgia
CRO	Centro di Riferimento Oncologico
ASFO	Azienda Sanitaria del Friuli Occidentale
CRT	Chemioterapia concomitante alla radioterapia
CT	Chemioterapia
DOI	Tumor Depth of Invasion
EBM	Evidence based medicine
EME	Extranodal Extension
ETG	Ecotomografia
FNAC	Fine needle aspiration
GMD	Gruppo multidisciplinare
HPV	Human Papilloma Virus
IRCCS	Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico
MMG	Medici di medicina generale
MTX	Metastasi
NBI	Narrow Band Imaging
ORL	Otorinolaringoiatra/Otorinolaringoiatria
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

PS	Pronto soccorso
QoL	Quality of life
RT	Radioterapia
TOS	Chirurgia non invasiva transorale
VADS	Vie aerodigestive superiori

4 Fasi del PDTA

Il presente PDTA rappresenta l'intesa relativamente alle indicazioni di ortodossia professionale da adottare nelle scelte diagnostiche, terapeutiche ed assistenziali in linea con le più recenti evidenze delle linee guida e con le competenze e risorse presenti nel territorio regionale. Esso è descritto attraverso le mappe degli episodi clinico - organizzativi che rappresentano, dall'esordio della malattia sino al fine vita, la sequenza delle attività che, all'interno della rete di offerta, il sistema regionale garantisce ai pazienti per dare risposta ai loro bisogni di salute. La dimensione clinica del processo erogativo sanitario viene scomposta in episodi clinico - organizzativi (valutazione e stadiazione, trattamento e stabilizzazione, follow up), in quanto a ciascuno di essi corrisponde un output intermedio di salute. I processi sono mappati attraverso il diagramma di flusso che consente di descrivere in modo schematico quali attività vengono compiute (e in quale sequenza) con l'ausilio di pochi semplici simboli.



Attività



Snodo decisionale



Inizio/fine del processo erogativo



Routine organizzativa



Utilizzo di un documento rilevante (es. apertura cartella clinica per ricovero)

TNM 8° EDIZIONE	
Classificazione TNM – Tumore orofaringe Non HPV	
T – tumore primitivo	N – linfonodi (clinical N)
TX – Tumore primitivo non definibile	NX – Linfonodi regionali non valutabili
Tis – Carcinoma in situ	N0 – Linfonodi regionali liberi da metastasi
T1 – Tumore di 2 cm o meno nella sua dimensione massima	N1 – Linfonodo omolaterale minore o uguale a 3 cm e ENE (-)
T2 – Tumore superiore a 2 cm ma inferiore a 4 cm nella sua dimensione massima	N2 – Linfonodo omolaterale 3-6 cm e ENE (-) OR linfonodi multipli omolaterali nessuno >6 cm e ENE (-); OR linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno >6 e ENE (-)
T3 – Tumore superiore a 4 cm nella sua dimensione massima o estensione alla superficie dell'epiglottide	N2a – Linfonodo omolaterale 3-6 cm e ENE (-)
T4a – Invasione della laringe, muscolatura profonda/estrinseca della lingua, muscolo pterigoideo mediale, palato duro, mandibola	N2b – Linfonodi multipli omolaterali minore o uguale a 6 cm e ENE (-)
T4b – Invasione muscolo pterigoideo laterale, lamine pterigoidee, parete laterale del rinofaringe, base cranica, ingloba arteria carotide	N2c – Linfonodi bilaterali, controlaterali minore o uguale a 6 cm e ENE (-)
	N3 – Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima superiore a 6 cm e ENE (-); OR metastasi in qualsiasi linfonodo con ENE (+)
	N3a – Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima superiore a 6 cm e ENE (+)
	N3b – Metastasi in qualsiasi linfonodo con ENE (+)
	N – linfonodi (Pathological N)
	NX – Linfonodi regionali non valutabili
	N0 – Linfonodi regionali liberi da metastasi
	N1 – Linfonodo omolaterale minore o uguale a 3 cm e ENE (-)
	N2 – Linfonodo omolaterale 3-6 cm e ENE (+) OR linfonodo omolaterali 3-6 cm e ENE (-); OR linfonodi omolaterali, nessuno >6 cm e ENE (-)
	OR linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno >6 e ENE (-)
	N2a – Linfonodo omolaterale ≤3 cm e ENE (+) OR linfonodo omolaterale 3-6 cm e ENE (-)
	N2b – Linfonodi multipli omolaterali minore o uguale a 6 cm e ENE (-)
	N2c – Linfonodi bilaterali, controlaterali minore o uguale a 6 cm e ENE (-)
	N3 – Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima superiore a 6 cm e ENE (-); OR linfonodo omolaterale >3 cm e ENE (+) OR linfonodi multipli monolaterali, controlaterali o bilaterali con ENE (+) OR

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

singolo linfonodo controlaterale di qualsiasi dimensione e ENE (+)
 N3a – Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima superiore a 6 cm e ENE(-)

Stadio	T	N	M
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T1, T2	N1	M0
Stadio III	T3	N0, N1	M0
Stadio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
Stadio IVA	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadio IVB	T4b	Ogni N	M0
Stadio IVB	Ogni T	N3	M0
Stadio IVC	Ogni T	Ogni N	M1

Grado istologico

Grado	
GX	Grado non valutabile
G1	Ben differenziato
G2	Moderatamente differenziato
G3	Poco differenziato
G4	Non differenziato

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

TNM 8° EDIZIONE	
Classificazione TNM – Tumore orofaringe HPV (p 16 +)	
T – tumore primitivo	N – linfonodi (clinical N)
T0 – Tumore primitivo non definibile T1 – Tumore di 2 cm o meno nella sua dimensione massima T2 – Tumore superiore a 2 cm ma inferiore a 4 cm nella sua dimensione massima T3 – Tumore superiore a 4 cm nella sua dimensione massima o estensione alla superficie dell'epiglottide T4a – Invasione della laringe, muscolatura profonda/estrinseca della lingua, muscolo pterigoideo mediale, palato duro, mandibola	NX – Linfonodi regionali non valutabili N0 – Linfonodi regionali liberi da metastasi N1 – Linfonodi omolaterale nessuno superiore a 6 cm N2 – Linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno >6 N3 – Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima superiore a 6 cm
	N – linfonodi (patologica N)
	NX – Linfonodi regionali non valutabili N0 – Linfonodi regionali liberi da metastasi N1 – Metastasi in 4 o meno linfonodi N2 – Metastasi in più di 4 linfonodi
M – metastasi	
M0 - Metastasi a distanza assenti M1 - Metastasi a distanza presenti	

Gruppi Prognostici Clinici

Stadio	T	N	M
Stadio I	T0, T1, T2	N0	M0
Stadio I	T0, T1, T2	N1	M0
Stadio II	T0, T1, T2	N2	M0
Stadio II	T3	N0, N1, N2	M0
Stadio III	T1, T2, T3	N3	M0
Stadio III	T4	N0, N1, N2, N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

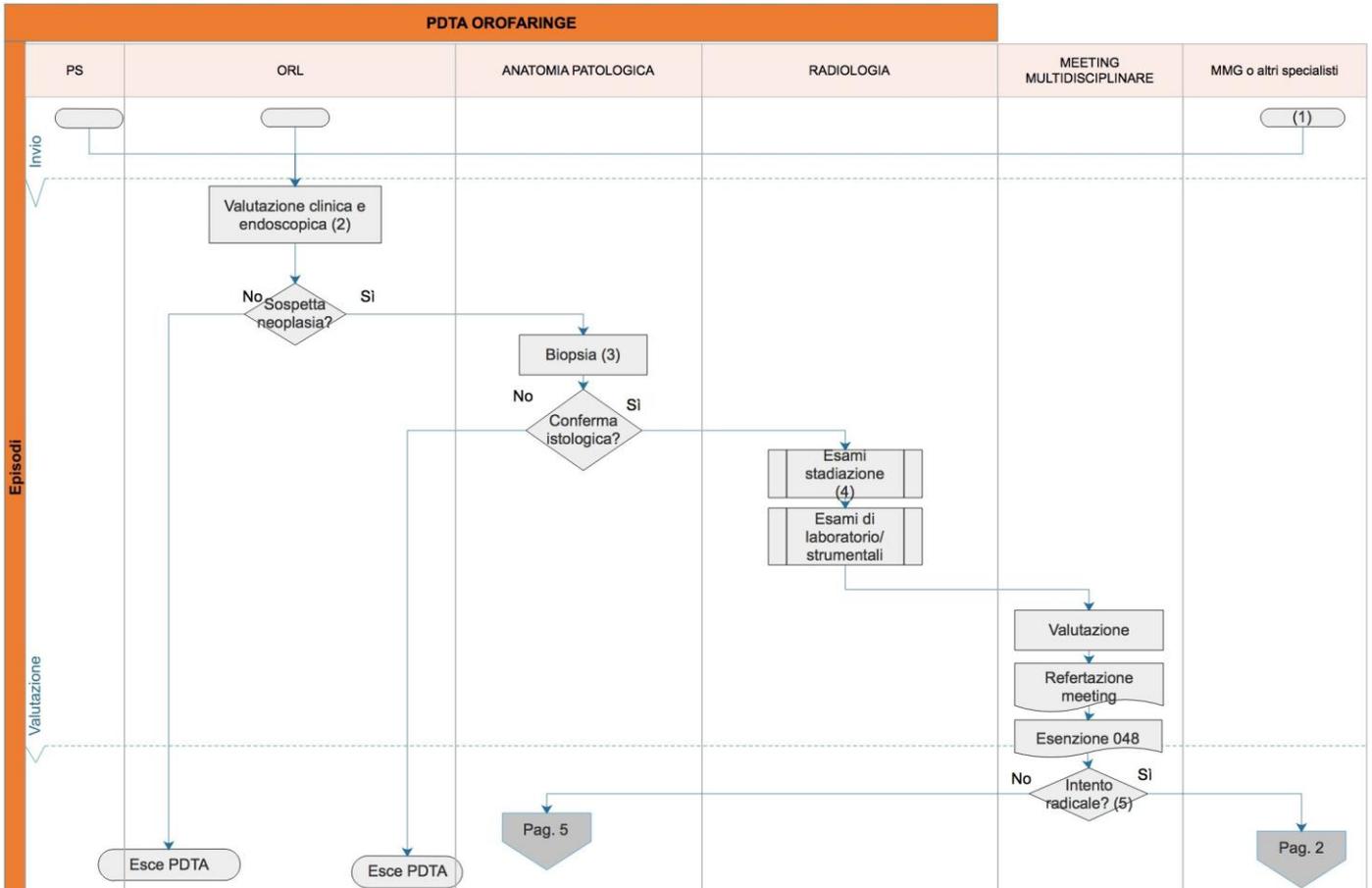
Gruppi Prognostici Patologici

Stadio	T	N	M
Stadio I	T0, T1, T2	N0	M0
Stadio I	T0, T1, T2	N1	M0
Stadio II	T0, T1, T2	N2	M0
Stadio II	T3, T4	N0, N1	M0
Stadio III	T3, T4	N2	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

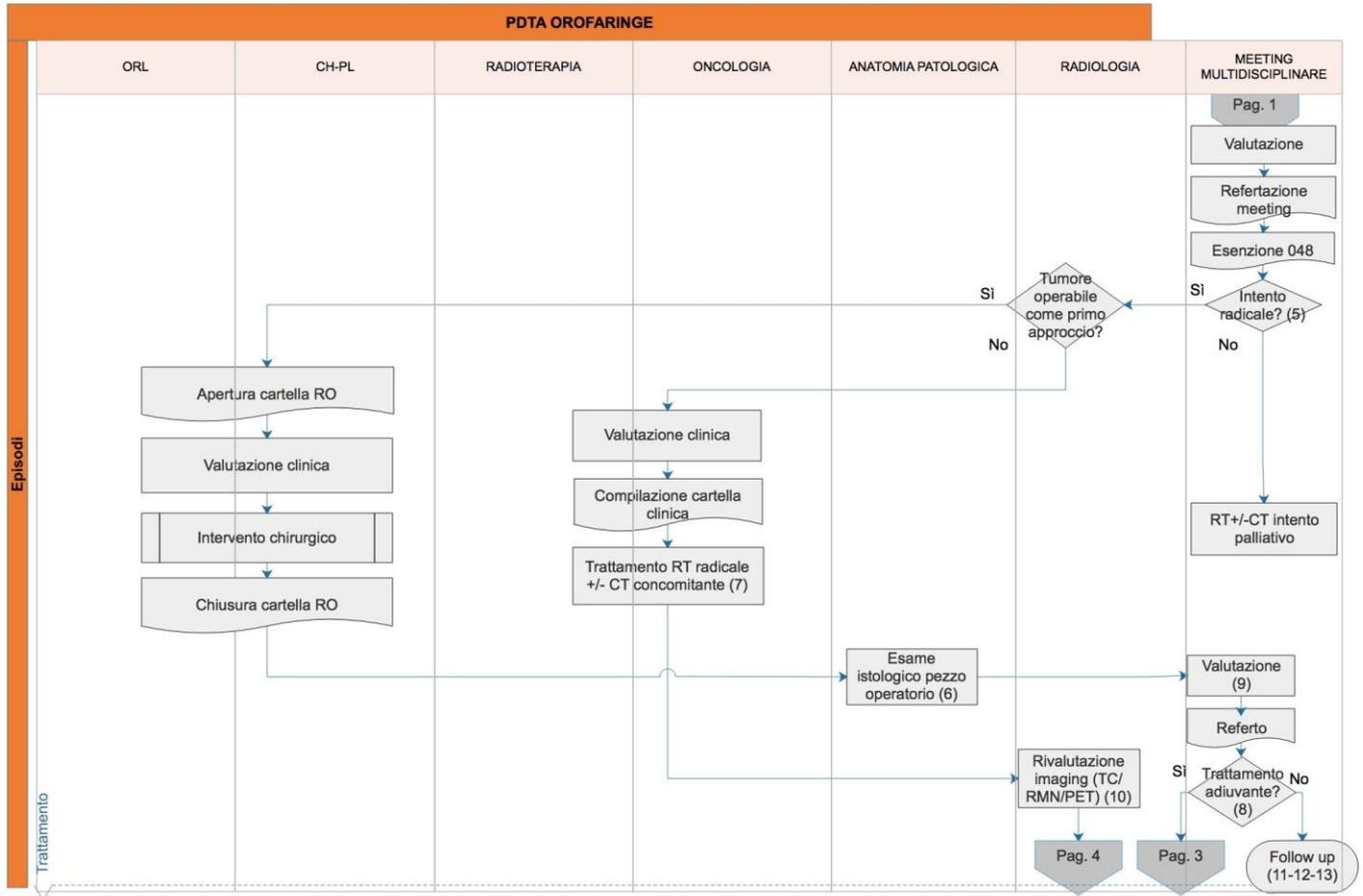
INVIO, DIAGNOSI E STADIAZIONE



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

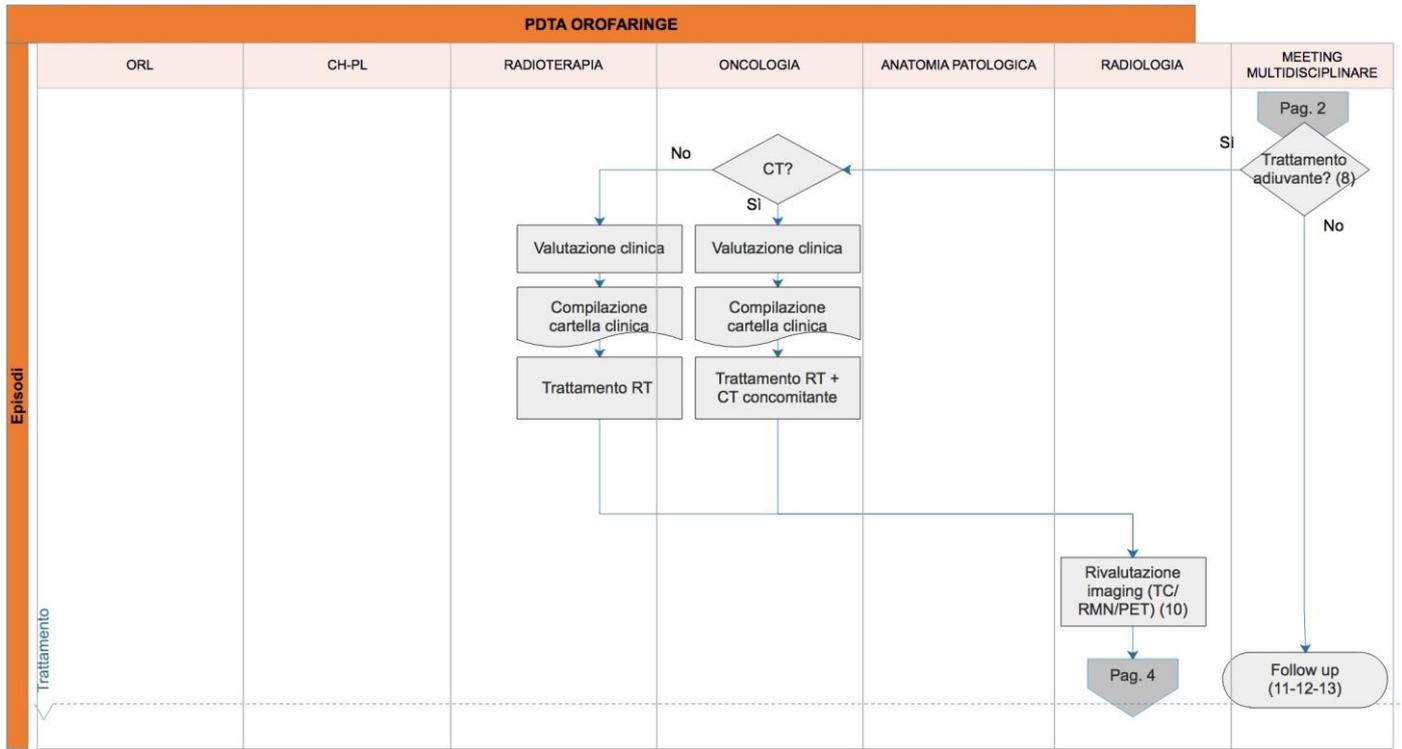
TRATTAMENTO



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

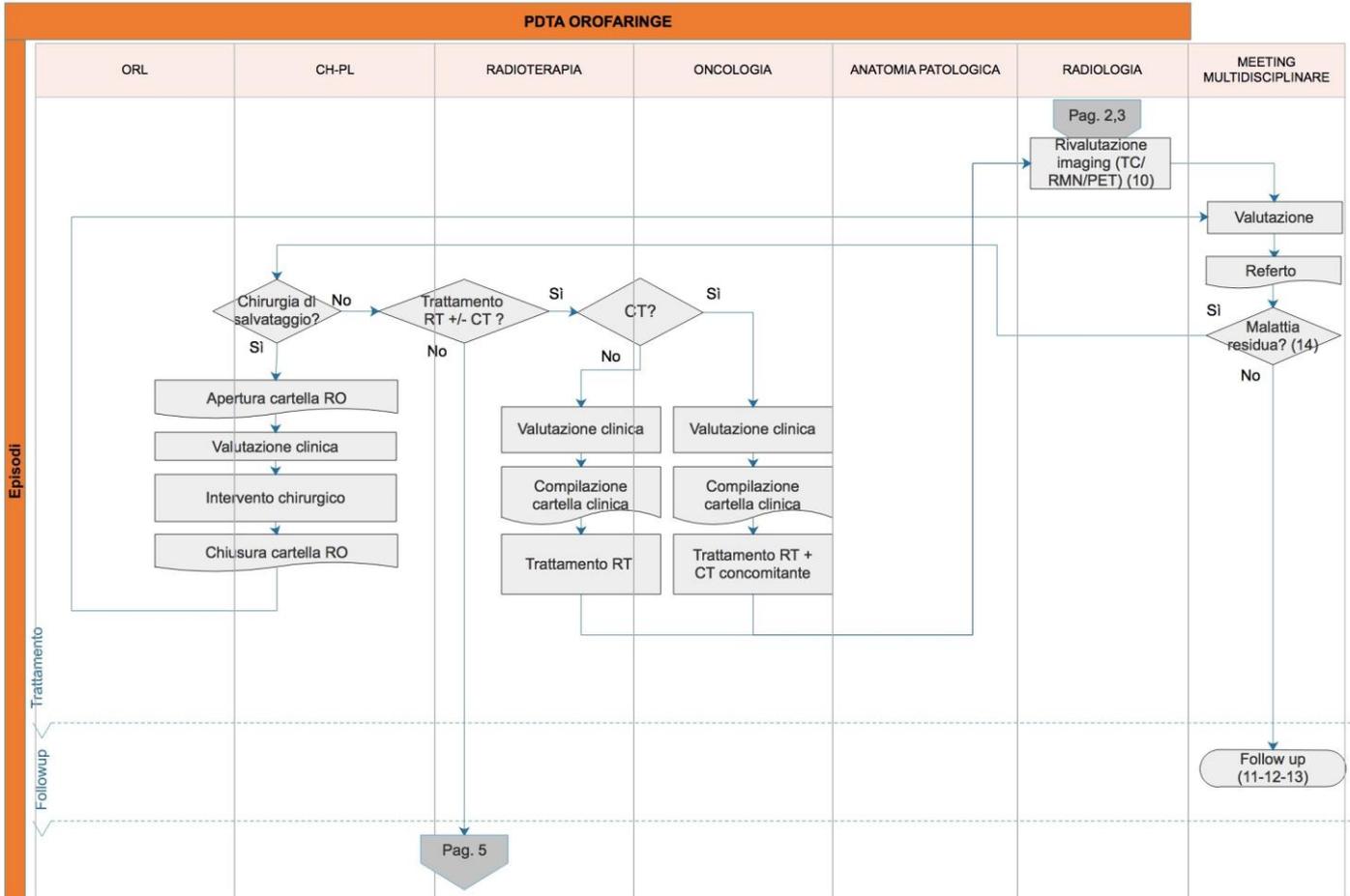
TRATTAMENTO ADIUVANTE



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà della CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

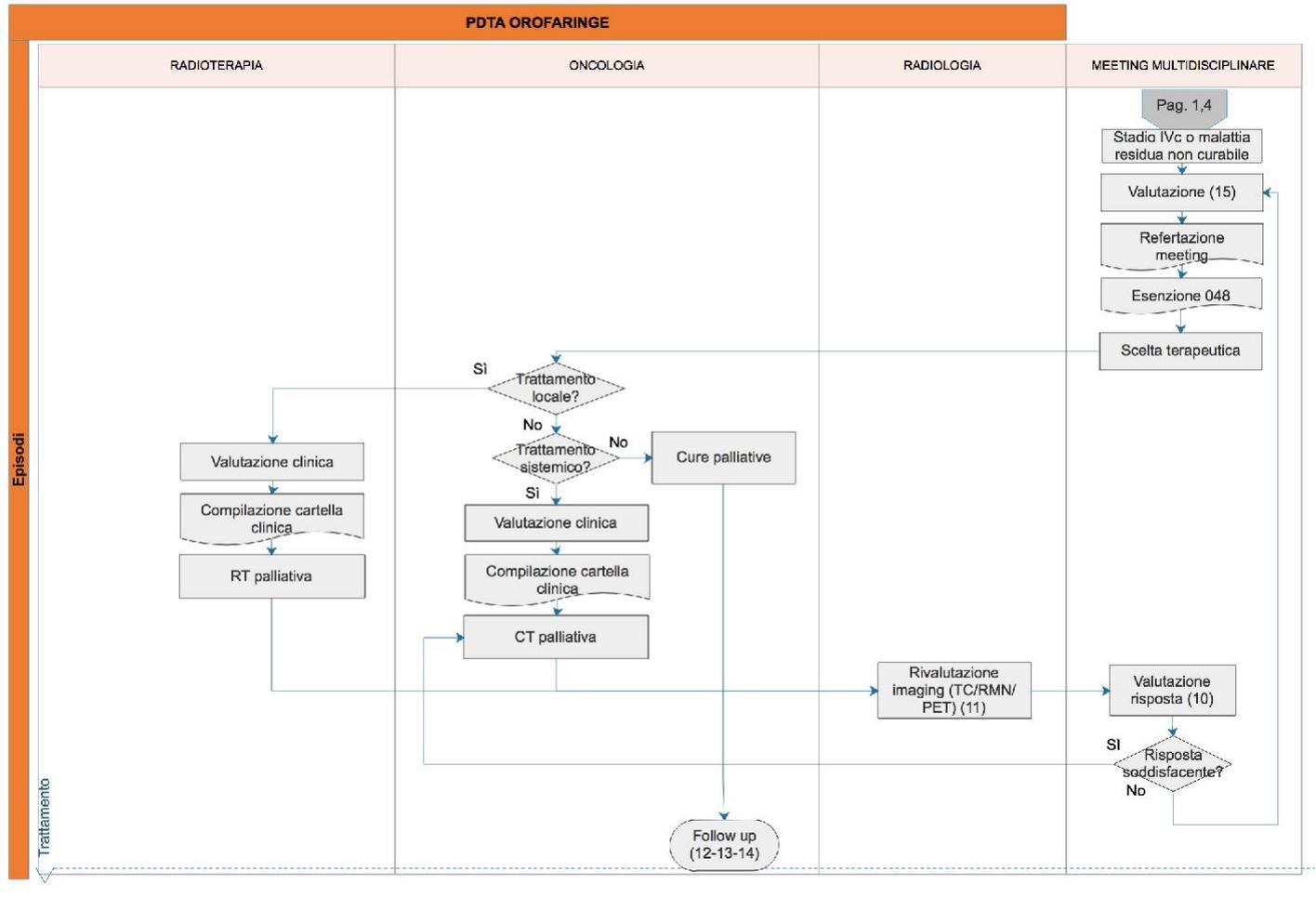
TRATTAMENTO E FOLLOW-UP



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

TRATTAMENTO PAZIENTI STADIO IVc



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Note PDTA Orofaringe

Nota 1. Invio e presa in carico

Nel tumore dell'orofaringe il PDTA ha inizio con l'invio del paziente ad una visita clinica ed endoscopica di tutte le vie aereodigestive superiori (VADS) di approfondimento presso l'ORL da parte del MMG, altri specialisti (tra cui gli oncologi nel caso di pazienti immunodepressi) o dal PS. La prima valutazione clinica ed endoscopica può essere richiesta in base a sospetto clinico da parte del MMG o altro professionista, presenza di sintomatologia rilevata direttamente dal paziente (adenopatia) o da un clinico o radiologo esterno alla Azienda che possa far sospettare la presenza di una patologia a carico dell'orofaringe (linfadenopatia, disfagia ecc.).

Nota 2 – Valutazione clinica ed endoscopica

La valutazione clinica iniziale del paziente è un momento centrale nel processo diagnostico e va effettuata da professionisti (ORL) dotati di endoscopi e con competenza su tutte le sedi delle VADS poiché in tale sede si determina in linea di massima il rischio oncologico e si definiscono l'estensione superficiale della malattia, il timing e la natura del successivo percorso di stadiazione (esami radiologici, biopsia, ulteriori esami in previsione del trattamento ipotizzato). Il primo approccio diagnostico ad un paziente con segni e sintomi sospetti per neoplasia di regola deve comprendere l'esame obiettivo con valutazione del *performance status*, raccolta dell'anamnesi patologica e fisiologica con particolare attenzione alla raccolta di informazioni circa il consumo alcolico e tabagismo, e la fibroscopia, meglio se con l'impiego di tecnologie ottiche di ultima generazione quali il NBI (Tirelli, Piovesana, Gatto, et al., 2017).

Nota 3 – Diagnosi istologica

La diagnosi istologica di tutte le neoplasie testa-collo è cruciale per l'inquadramento prognostico del paziente e per l'impostazione del piano terapeutico.

In considerazione delle caratteristiche specifiche delle neoplasie squamocellulari dell'orofaringe, è molto raccomandato che i carcinomi squamosi dell'orofaringe siano investigati per la presenza di infezione oncogena da HPV, in genere utilizzando come marker surrogato p16 e la ricerca del DNA virale mediante l'ibridizzazione in situ (ISH) o mediante tecnica PCR per la ricerca del DNA virale (Furlan et al., 2017).

Secondo la nuova edizione della classificazione TNM AJCC (Gospodarowicz et al., 2017), i tumori orofaringei positivi per p16 all'immunoistochimica (positività per marcatura intensa nucleare e citoplasmatica in >70% delle cellule neoplastiche) sono classificati HPV-associati.

Le indagini molecolari per HPV dovrebbero essere refertate entro 10 giorni lavorativi.

Nota 4 Stadiazione

Le indagini radiologiche indicate nella diagnosi delle neoplasie dell'orofaringe sono: ecografia (US) +/- FNAC, TC, RMN, PET/TC, o se non disponibile in alternativa TC totalbody ed eventualmente scintigrafia ossea.

L'esame di stadiazione di prima scelta nel tumore dell'orofaringe è la RMN (in alternativa TC con mezzo di contrasto se indisponibile in tempi brevi o se presenti controindicazioni) e la TC/PET o TC Total Body negli stadi avanzati (N2c-N3).

La scelta della RM è dettata anche dalla considerazione che tale tecnica è quella maggiormente impiegata nella valutazione della risposta in pazienti sottoposti a trattamenti chemio-radioterapici. La metodica è utilizzata sia per la valutazione del T che dell'N, riservando l'ecografia con FNAC soprattutto a linfonodi sospetti controlaterali alla sede della lesione, ai fini della definizione del planning radioterapico e/o chirurgico. Qualora la RMN non sia sempre disponibile o non disponibile in tempi brevi, in alternativa può essere eseguita una TC.

La PET-TC rappresenta la tecnica di integrazione allo studio RM per la valutazione regionale e a distanza soprattutto negli stadi avanzati e nella ricerca del primitivo, clinicamente occulto. Nel caso di terapia non chirurgica, la PET/TC è fondamentale per programmare il piano di cura e definire i volumi radioterapici.

Negli stadi più avanzati III (T3N0, T1-T2-T3/N1), IVa (T4a/N0-N1, T1-T2-T3/ N2) e IVb(N3), in previsione di un trattamento chemio-radioterapico è utilizzata la RM per la stadiazione loco-regionale e la PET-TC per la stadiazione a distanza. Laddove non vi sia la possibilità di utilizzo della PET-TC, si potrà eseguire una TC del torace e addome +/- scintigrafia ossea ad integrazione dello studio RM.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Nota 5 Indicazioni terapeutiche generali

La valutazione del trattamento adeguato da seguire dovrebbe essere fatta tenendo conto dei fattori prognostici (età, sesso, fumo, presenza o meno HPV, dimensione del T, numero di linfonodi, stadio di N). La valutazione va fatta all'interno del gruppo multidisciplinare. In seguito all'introduzione della recente revisione dei TNM (8° edizione) (Gospodarowicz et al., 2017) la valutazione dello stato di HPV oltre ad avere un significato prognostico, è diventato ora parte integrante nella definizione dello stadio di malattia.

Le terapie di scelta sono rappresentate dalla chirurgia e dalla radioterapia, da sole o combinate, e dalla chemioterapia, utilizzata in combinazione con le precedenti in varie sequenze (LG AIOM, 2016; LG ASCO, 2018). La scelta dell'approccio chirurgico dipende prevalentemente dalla sede ed estensione del tumore primitivo. Per le lesioni limitate (T1) sono possibili interventi chirurgici conservativi; nel caso di neoplasie più avanzate gli interventi sono più estesi, con conseguenze funzionali diverse a seconda della sede del tumore e della sua estensione. Oltre alla chirurgia convenzionale demolitiva, va considerato il possibile impiego della chirurgia Transorale (TOS), la quale secondo recenti studi (Sinha et al., 2013; G. Tirelli et al., 2017) ha medesima prognosi della chirurgia convenzionale ma apporta i vantaggi della chirurgia laparoscopica (minor invasività, rapida cicatrizzazione, minor dolore, minor sanguinamento, ridotte ospedalizzazione e complicanze) con conseguenza diverse in termini di qualità di vita, complicanze e conseguentemente costi (Gobbo et al., 2016).

Tali tecniche tuttavia necessitano di un accurato *margin mapping* mediante colorazione dei margini critici di resezione, sono applicabili a casi selezionati per estensione di malattia e vanno effettuati solo in centri altamente selezionati. (LG AIOM 2016).

La radioterapia esclusiva è indicata per neoplasie di dimensioni piccole (T1-T2) o intermedie (N1; solo per il T2N1 può essere considerata anche una CRT). Negli stadi più avanzati (III-IV) la RT ha un ruolo importante, in particolare in tutti i casi in cui l'opzione chirurgica comporterebbe danni funzionali eccessivi. In questo contesto, nel tentativo di ottimizzare i risultati oncologici, il trattamento concomitante CRT è il trattamento standard (LG AIOM, 2016; ASCO, 2018).

È fondamentale richiedere, ove necessario, una valutazione odontoiatrica per eventuale bonifica dentaria (da eseguire prima o contestualmente all'intervento chirurgico).

Nota 6 – Analisi istopatologica del pezzo operatorio

L'analisi dettagliata del pezzo operatorio di tutte le neoplasie testa collo è cruciale per le decisioni terapeutiche post-chirurgiche ed il follow-up del paziente nel contesto multidisciplinare oncologico.

Nota 7 – Trattamenti combinati

Prima di ogni terapia, fondamentale è la valutazione del *performance status* del paziente e dello stato nutrizionale, e mettere in atto interventi terapeutici volti ad implementare eventuali carenze (es. posizionamento di PEG), e a correggere squilibri metabolici o cardiocircolatori.

In caso di pazienti fragili e/o di uguale o superiore ai 65 anni è consigliabile anche una valutazione cardiologica e geriatrica (LG NCCN, 2018; AIOM, 2016).

L'associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia deve essere considerato il trattamento standard dei carcinomi squamosi cervicocefalici in stadio localmente avanzato (III e IVA-B), per pazienti con buon *performance status* e selezionando attentamente i pazienti con meno di 70 anni. Negli altri casi, soprattutto quando l'impiego del cisplatino fosse controindicato, può essere considerata l'associazione di radioterapia e cetuximab (LG AIOM, 2016).

Nota 8 – Trattamento adiuvante

La RT trova frequente indicazione in ambito post-operatorio, eventualmente associata alla chemioterapia (Franchin et al., 2009), riconoscendo criteri di applicazione analoghi a quelli stabiliti per le altre sedi anatomiche. Nelle forme localmente avanzate, in alternativa ad una chirurgia spesso assai demolitiva, può essere presa in considerazione la chemio- radioterapia.

Tutti i casi devono essere valutati o rivalutati al meeting dopo l'intervento chirurgico per la valutazione del pezzo istologico operatorio e la definizione o meno del trattamento adiuvante. Il meeting multidisciplinare deve produrre un referto scritto con le indicazioni al trattamento.

Nota 9 – Complicanze post chirurgiche

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

I trattamenti postoperatori dovrebbero iniziare entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico. Una tempistica più lunga può essere giustificata qualora si verificano complicanze chirurgiche a lenta risoluzione; il trattamento radiante post-operatorio va comunque effettuato nei tempi più brevi possibili (Polesel et al., 2017). Al fine di migliorare l'efficacia del trattamento, occorre monitorare quali sono le complicanze post chirurgiche che possono influenzare più frequentemente l'intervallo di tempo che intercorre tra chirurgia e inizio delle terapie adiuvanti.

Nota 10 – Rivalutazione

I pazienti con trattamento radio-chemio effettuano una ristadiazione con imaging dopo minimo 45 giorni – massimo 3 mesi (salvo evidenza clinica di persistenza di malattia) con RMN/TC e al bisogno con PET/TC.

Nota 11 Follow up clinico

Come raccomandato dalle linee guida internazionali, gli esami clinici effettuati a controlli regolari sono di importanza fondamentale nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, chemioterapico e radioterapico da soli o combinati. Dal punto di vista clinico, il follow up prevede valutazioni periodiche mensili nel primo anno, bimestrale nel secondo anno e trimestrali dal terzo al quinto anno, poi annuali, mediante accurata endoscopia della VADS, meglio con l'utilizzo della tecnologia NBI da parte dell'ORL. La cadenza del follow up va comunque sempre definita sulla base delle caratteristiche del singolo paziente. Nei pazienti con neoplasia metastatica la frequenza delle visite dipende dalle esigenze cliniche del paziente.

Nota 12 Follow up radiologico

Le indagini radiologiche indicate nel follow-up sono: US, TC, RM, PET/TC.

Non esiste una sicura evidenza scientifica che indichi una ottimale strategia nella sorveglianza radiologica dei pazienti con neoplasia del distretto testa-collo, in particolare non esiste chiara evidenza del fatto che l'utilizzo sistematico dell'imaging radiologico nel follow-up migliori la prognosi di questi pazienti (AIOCC, 2017).

Recenti evidenze mostrano che nei pazienti con tumore orofaringeo HPV-relato le metastasi a distanza possono presentarsi anche dopo anni rispetto alla diagnosi iniziale (mediana 3 anni, range 1 mese – 8 anni). In considerazione della più lenta risposta linfonodale e delle caratteristiche cistiche dei linfonodi, nei pazienti con tumore HPV correlato si consiglia un monitoraggio dei linfonodi a lenta risposta e l'utilizzo di FDG- PET con TC eseguita con mdc (Huang et al., 2013; LG AIOM, 2016).

Per i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico la RM è l'esame di I scelta (TC se RM non disponibile in tempi brevi o controindicata), PET/TC nei casi dubbi per recidiva locoregionale o a distanza.

Il gruppo di lavoro ritiene opportuno che, tutti i pazienti, indipendentemente dallo stadio, siano sottoposti a un esame strumentale a 6 mesi dal termine del trattamento (chemio – radioterapico variamente combinato). Dopo tale esame, si ritiene adeguata l'esecuzione di una ristadiazione radiologica solo se esiste sospetto clinico di ripresa di malattia.

Per i pazienti non chirurgici, che hanno effettuato esclusivamente un trattamento radio e/chemioterapico, dopo tale esame, si ritiene adeguata l'esecuzione di una ristadiazione radiologica con cadenza annuale (salvo diversa indicazione) per i primi tre anni per i pazienti in stadio I-II e Stadio III-IV (*low risk*); mentre, dovrebbe essere effettuato una ristadiazione radiologica ogni 6 mesi nei primi 5 anni nei pazienti *high risk* (T3 o T4 o tutti i T N2b-N3 o forte fumatore).

La cadenza dei controlli clinico-radiologici deve comunque essere personalizzata in base al rischio specifico di recidiva di malattia (stadio, stato dei margini, tipo di trattamento, grado, istotipo).

L'ECO, eventualmente integrata da FNAC, può fornire informazioni integrative in presenza di dubbio clinico o radiologico di ripresa/persistenza di malattia linfonodale.

Nota 13 – Iter riabilitativo

Programmare visita clinica specialistica (foniatria o logopedica): la presa in carico avviene durante il ricovero, poi l'iter logopedico prosegue a seconda del tipo di resezione.

Valutazione nutrizionale: la valutazione dello status nutrizionale attualmente è attivata durante il ricovero a seconda delle necessità o in base all'entità del trattamento effettuato o delle complicanze, tuttavia, dovrebbe svolgere un ruolo più centrale sia nella fase pre-operatoria per valutare l'evidenza

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

di malnutrizione piuttosto accentuata; sia nel follow-up, con il coinvolgimento del nutrizionista se è presente una disfagia importante dopo la chirurgia o la radioterapia (soprattutto per i pazienti con sintomi di disfagia meccanica e/o neoplasia localizzata in sedi a rischio di disfagia meccanica) con continue perdite di peso non attribuibile a patologia oncologica o neoplastica. Se indicato (calo ponderale significativo, disfagia meccanica con rischio di polmonite ab-ingestis, fragilità del paziente, linee guida interne con ottimizzazione della terapia di supporto mediante posizionamento di PEG pro lattica), attivare una nutrizione enterale mediante sondino naso-gastrico o gastrostomia percutanea (PEG).

Valutazione stomatologica: paziente visto prima di intervento dallo stomatologo, valutazione post operatoria utile per eventuale bonifica dentaria, impianti su mandibole ricostruite. Tale valutazione è utile per accertarsi che non ci siano problematiche dentarie che potrebbero inficiare la continuità del trattamento radiante sia per ridurre il rischio di osteoradionecrosi quale effetto collaterale tardivo.

Nota 14 – Malattia residua/recidiva/metastatica

La diagnosi precoce della presenza di persistenza/ recidiva di malattia riscontrata all'imaging di sorveglianza a 6 mesi o a 3 mesi in caso di CT-RT, valutata dal meeting multidisciplinare, è in molti casi di importanza fondamentale per indirizzare il paziente verso una chirurgia o radioterapia di salvataggio, ove indicata, anche in funzione di quello che è stato utilizzato come trattamento primario.

Nei pazienti con MTX sistemiche o con recidiva loco regionale non suscettibile di terapia locoregionale (chirurgia o radioterapia) è indicata una terapia di combinazione con Cetuximab e chemioterapia (a base di platino-derivati), seguita da una terapia di mantenimento con Cetuximab, nei pazienti responsivi alla precedente combinazione (Forastiere et al., 2017). Nei pazienti con neoplasia platino-refrattaria è indicata un'immunoterapia (es. con Nivolumab) (Ferris et al., 2016). Lo scopo in questo caso diventa infatti il controllo dei sintomi cercando di prolungare anche la sopravvivenza e cercare di mantener anche la miglior qualità di vita possibile. In questo contesto, anche la radioterapia può essere utilizzata come trattamento locoregionale per la palliazione dei sintomi.

Qualora anche il trattamento sistemico non dia i risultati sperati oppure gli effetti collaterali superino i potenziali benefici, al paziente andrà offerta la possibilità di proseguire con la terapia di supporto (cure palliative).

PAZIENTI ELEGGIBILI PER LE CURE PALLIATIVE PRECOCI

Un punto molto delicato riguarda quali pazienti indirizzare alle CP precoci e come fare lo screening tra tutti i pazienti che afferiscono ad un centro oncologico. Negli studi clinici che riguardano neoplasie con aspettativa di vita dell'ordine di 1 anno, le CP precoci sono, in generale, avviate al momento della diagnosi di stadio IV di malattia.

Naturalmente ciò può non essere appropriato in neoplasie in cui la sopravvivenza dei pazienti è notevolmente più prolungata nel tempo.

Criteria maggiori per l'invio di un paziente a un ambulatorio di cure palliative per pazienti esterni.

- Criteri basati sui bisogni
 - Severi sintomi fisici (esempio: dolore, dispnea o nausea segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
 - Severi sintomi psicologici (esempio: depressione o ansia segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
 - Richiesta di accelerazione della morte
 - Crisi esistenziale o spirituale
 - Necessità di assistenza nel processo decisionale o nella pianificazione anticipata condivisa delle cure
 - Richiesta del paziente
 - Delirium

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Metastasi cerebrali o leptomeningee
- Compressione della corda spinale o della cauda equina
- Criteri basati sul tempo
 - Diagnosi di neoplasia avanzata inguaribile con malattia in progressione nonostante una terapia sistemica successiva al trattamento primario.

5 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Il presente PDTA viene distribuito via mezzo email a tutti i componenti del GAMO Tumori testa e Collo del CRO-ASFO.

6 Documenti di riferimento

Linee guida AIOM-ESMO-NCCN-ASCO

Adelstein, D., Gillison, M. L., Pfister, D. G., Spencer, S., Adkins, D., Brizel, D. M., ... Darlow, S. D. (2017). NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15(6), 761–770. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0101>

Adelstein, D. J., Ridge, J. A., Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., D'Souza, G., Gravitt, P. E., ... Koutsky, L. A. (2009). Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9–10, 2008, Washington, DC. *Head & neck*, 31(11), 1393–1422.

AIOCC. (2017). Percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale per i tumori di testa e collo.

Airoldi, G., Brunetti, G., & Coda, V. (1994). Economia aziendale. Il mulino. AIRTUM. (2017). I numeri del cancro in Italia. 2017.

Barry, C. P., Ahmed, F., Rogers, S. N., Lowe, D., Bekiroglu, F., Brown, J. S., & Shaw,

R. J. (2015). Influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 oral squamous cell carcinoma. *Head & neck*, 37(8), 1176–1180.

Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., ... Fraumeni, J. F. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*, 48(11), 3282–3287.

Bossi, P., & Alfieri, S. (2016). The benefit of a multidisciplinary approach to the patient treated with (chemo) radiation for head and neck cancer. *Current treatment options in oncology*, 17(10), 53.

Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). *TNM - Classificazione dei tumori maligni*. Milano: Raffaello Cortina Editore.

Calabrese, L., Bruschini, R., Giugliano, G., Ostuni, A., Maffini, F., Massaro, M. A., ... Alterio, D. (2011). Compartmental tongue surgery: long term oncologic results in the treatment of tongue cancer. *Oral oncology*, 47(3), 174–179.

Cantu, G., Solero, C. L., Mariani, L., Lo Vullo, S., Riccio, S., Colombo, S., ... Quattrone, P. (2011). Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather workers: a retrospective study of 153 cases. *Head & neck*, 33(4), 535–542.

Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Xiao, W., Kim, E.,

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Cozen, W. (2011). Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of clinical oncology*, 29(32), 4294–4301.

Deming, W. E. (1986). *Out of the Crisis*. MIT press.

D'souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch, W. M., ... Gillison, M. L. (2007). Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *New England Journal of Medicine*, 356(19), 1944–1956.

Forastiere, A. A., Ismaila, N., & Wolf, G. T. (2017). Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *Journal of oncology practice*, 14(2), 123– 128.

Franchin, G., Minatel, E., Politi, D., Gobitti, C., Talamini, R., Vaccher, E., ... Barzan, L. (2009). Postoperative reduced dose of cisplatin concomitant with radiation therapy in high- risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 115(11), 2464–2471. <https://doi.org/10.1002/cncr.24252>

Friedland, P. L., Bozic, B., Dewar, J., Kuan, R., Meyer, C., & Phillips, M. (2011). Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *British journal of cancer*, 104(8), 1246.

Furlan, C., Polesel, J., Barzan, L., Franchin, G., Sulfaro, S., Romeo, S., ... Fratta, E. (2017). Prognostic significance of LINE-1 hypomethylation in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical Epigenetics*, 9, 58. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0357-z>

Gandini, S., Botteri, E., Iodice, S., Boniol, M., Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., & Boyle, P. (2008). Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *International journal of cancer*, 122(1), 155–164.

Gillison, M. L., D'souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., & Viscidi, R. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16–positive and human papillomavirus type 16–negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(6), 407–420.

Gillison, M. L., Koch, W. M., Capone, R. B., Spafford, M., Westra, W. H., Wu, L., ... Symer, D. E. (2000). Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 709– 720.

Gleich, L. L., Collins, C. M., Gartside, P. S., Gluckman, J. L., Barrett, W. L., Wilson, K. M., ... Redmond, K. P. (2003). Therapeutic decision making in stages III and IV head and neck squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 129(1), 26–35.

Gobbo, M., Bullo, F., Perinetti, G., Gatto, A., Ottaviani, G., Biasotto, M., & Tirelli, G. (2016). Diagnostic and therapeutic features associated with modification of quality-of- life's outcomes between one and six months after major surgery for head and neck cancer. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 82(5), 548–557.

Gospodarowicz, M. K., Brierley, J. D., & Wittekind, C. (2017). *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons.

Hashibe, M., Boffetta, P., Zaridze, D., Shagina, O., Szeszenia-Dabrowska, N., Mates, D., ... Moullan, N. (2006). Evidence for an important role of alcohol-and aldehyde- metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15(4), 696–703.

Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., ... Wünsch-Filho, V. (2007). Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(10), 777–789.

Hashibe, M., Brennan, P., Chuang, S., Boccia, S., Castellsague, X., Chen, C., ... Fabianova, E. (2009). Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18(2), 541–550.

Huang, S. H., O'Sullivan, B., Xu, W., Zhao, H., Chen, D., Ringash, J., ... Irish, J. (2013). Temporal nodal regression and regional control after primary radiation therapy for N2-N3 head-and-neck cancer stratified by HPV status. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 87(5), 1078–1085.

Iyer, N. G., Tan, D. S., Tan, V. K., Wang, W., Hwang, J., Tan, N.-C., ... Ang, M.-K. (2015). Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*, 121(10), 1599–1607.

Khuri, F. R., Lee, J. J., Lippman, S. M., Kim, E. S., Cooper, J. S., Benner, S. E., ... Shenouda, G. (2006). Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(7), 441–450.

Kutler, D. I., Auerbach, A. D., Satagopan, J., Giampietro, P. F., Batish, S. D., Huvos, A. G., ... Singh, B. (2003). High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of otolaryngology–head & neck surgery*, 129(1), 106–112.

LG AIOM. (2016). Linee Guida AIOM. Tumori della testa e del collo.

Ongaro, E. (2004). Process management in the public sector: the experience of one-stop shops in Italy. *International Journal of Public Sector Management*, 17(1), 81–107.

Piazza, C., Montalto, N., Paderno, A., Taglietti, V., & Nicolai, P. (2014). Is it time to incorporate 'depth of infiltration' in the T staging of oral tongue and floor of mouth cancer? *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 22(2), 81–89.

Polesel, J., Furlan, C., Birri, S., Giacomarra, V., Vaccher, E., Grando, G., ... Franchin, G. (2017). The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy. *Oral Oncology*, 67, 175–182.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.009>

Porter, M. E. (1985). *Competitive Advantage: Creating and Sustaining Superior Performance*. Free Press.

Purgina, B., Pantanowitz, L., & Seethala, R. R. (2011). A review of carcinomas arising in the head and neck region in HIV-positive patients. *Pathology research international*, 2011.

Salvatori, P., Paradisi, S., Calabrese, L., Zani, A., Cantù, G., Cappiello, J., ... Ceroni, A. R. (2014). Patients' survival after free flap reconstructive surgery of head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective multicentre study. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 34(2), 99.

Sinha, P., Hackman, T., Nussenbaum, B., Wu, N., Lewis, J. S., & Haughey, B. H. (2013). Transoral laser microsurgery for oral squamous cell carcinoma: Oncologic outcomes and prognostic factors. *Head & Neck*, 36(3), 340–351. <https://doi.org/10.1002/hed.23293>

Tirelli, G., Gatto, A., Nata, F. B., Bussani, R., Piccinato, A., Marcuzzo, A. V., & Tofanelli, M. (2018). Prognosis of oral cancer: a comparison of the staging systems given in the 7th and 8th editions of the

American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56(1), 8–13.

Tirelli, G., Piovesana, M., Bonini, P., Gatto, A., Azzarello, G., & Nata, F. B. (2017). Follow-up of oral and oropharyngeal cancer using narrow-band imaging and high- definition television with rigid endoscope to obtain an early diagnosis of second primary tumors: a prospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(6), 2529– 2536.

Tirelli, G., Piovesana, M., Gatto, A., Torelli, L., Di Lenarda, R., & Nata, F. B. (2017). NBI utility in the pre-operative and intra-operative assessment of oral cavity and oropharyngeal carcinoma. *American journal of otolaryngology*, 38(1), 65–71.

Tirelli, G., Zacchigna, S., Nata, F. B., Quatela, E., Di Lenarda, R., & Piovesana, M. (2017). Will the minimvasive approach challenge the old paradigms in oral cancer surgery? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(3), 1279–1289.

Tozzi, D. V., Longo, F., Pacileo, G., Salvatore, D., Pinelli, N., & Morando, V. (2014). *PDTA standard per le patologie croniche. 11 ASL a confronto nella gestione della rete dei servizi per BPCO, tumore polmonare, ictus, scompenso cardiaco e artrite reumatoide*. Milano: Egea.

Tozzi, V. (2002). La progettazione dei percorsi. In G. Casati & M. C. Vichi (A c. Di), *Il percorso del paziente: la gestione per processi in sanità*. Milano: McGraw Hill.

Tozzi, V. (2004). La gestione per processi in sanità. *Mecosan*, 50, 71–80.

Tuyns, A.-J., Esteve, J., Raymond, L., Berrino, F., Benhamou, E., Blanchet, F., ... Lehmann, W. (1988). Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: Iarc international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *International journal of cancer*, 41(4), 483– 491.

Yousem, D. M., Gad, K., & Tufano, R. P. (2006). Resectability issues with head and neck cancer. *American Journal of Neuroradiology*, 27(10), 2024–2036.

7 Specifiche attuale revisione

N° revisione	1
Data revisione	17/03/2023
Redazione	GAMO Tumori testa-collo
Verifica	FANETTI GIUSEPPE
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima emissione formalizzata dalla Direzione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione