



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE	PDTA 16
TUMORI TESTA-COLLO	Rev. 0 del 10/09/2019 Pagina 1 di 30

ITER EMISSIONE	U. O.	RUOLO	NOME COGNOME	FIRMA
REDAZIONE	UOC Oncologia	Dirigente Medico	Dott. Luca Tondulli	
	UOC Otorinolaringoiatria	Dirigente Medico	Prof. Gabriele Molteni	
	UOC Radioterapia	Dirigente Medico	Dott. Alessandro Muraglia	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002	Medico in Formazione Specialistica	Dott.ssa Olga Mariotto	
VERIFICA	UOC Anatomia Patologica	Direttore	Prof. Aldo Scarpa	
	UOC Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontoiatria	Direttore	Prof. Pier Francesco Nocini	
	UOC Medicina Nucleare	Direttore f.f.	Dott. Michele Zuffante	
	UOC Neuroradiologia	Direttore	Dott.ssa Elisa Francesca Maria Ciceri	
	UOC Oncologia	Direttore	Prof. Michele Milella	
	UOC Otorinolaringoiatria	Direttore	Prof. Daniele Marchioni	
	USD Psicologia Clinica BT	Responsabile	Dott.ssa Luisa Nadalini	
	UOC Radioterapia	Direttore	Dott. Renzo Mazzarotto	
	UOC Radiologia BT	Direttore	Dott.ssa Stefania Montemezzi	
	UOC Radiologia BR	Direttore	Prof. Giancarlo Mansueto	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002	Direttore f.f.	Dott. Alessandro Maria Lomeo	
	Risk Management	Risk Manager	Prof. Stefano Tardivo	
	UOC Direzione delle Professioni Sanitarie	Responsabile	Dott.ssa Elisabetta Allegrini	
	Dipartimento Direzione Medica Ospedaliera	Direttore	Dott.ssa Giovanna Ghirlanda	
APPROVAZIONE	Direzione Sanitaria	Direttore	Dott.ssa Chiara Bovo	
DATI GESTIONE DOCUMENTO				
NOME FILE		PDTA 16 TUMORI TESTA COLLO		
DATA PRIMA APPLICAZIONE		01/10/2019		
DISTRIBUZIONE		Controllata ☒ Non Controllata ☐		



0. INDICE

	pag.
0. Indice	2
1. Oggetto e obiettivi	3
1.1 Premessa	3
1.2 Epidemiologia dei tumori testa-collo	3
2. Campo di applicazione	5
2.1 Ambiti di applicazione	5
2.2 Livelli assistenziali interessati	5
2.3 Criteri di inclusione	5
3. Gruppo / Team	6
4. Contenuto	7
4.1 Sospetto neoplasia	7
Mappa 1 – Sospetto neoplasia	7
4.2 Trattamento della malattia loco-regionale	10
Mappa 2 – Cavo Orale	11
Mappa 3 – Orofaringe	11
Mappa 4 – Rinofaringe	12
Mappa 5 – Ipofaringe-Laringe	12
Mappa 6 – Ghiandole Salivari	13
Mappa 7 – Cavità Nasali e Paranasali	13
4.3 Metastasi laterocervicali da tumore primitivo occulto	20
Mappa 8 – Metastasi Laterocervicali da primitivo occulto	21
4.4 Trattamento della malattia ricorrente/metastatica	23
Mappa 9 – Malattia Ricorrente/Metastatica	23
5. Indicatori	27
5.1 Indicatori di produzione/attività	27
5.2 Indicatori di processo	27
5.3 Indicatori di performance	28
5.4 Indicatori di esito	28
6. Analisi del Rischio	28
7. Comunicazione	28
8. Revisione periodica	29
9. Sigle e definizioni	29
10. Documenti di riferimento e Bibliografia	29



1. OGGETTO E SCOPO

1.1 Premessa

La condivisione di Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

L'obiettivo finale del PDTA Aziendale è di garantire a tutti i pazienti affetti da tumore testa-collo una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore e del distretto interessato, e, dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo.

La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema.

1.2 Epidemiologia dei tumori testa-collo

Il distretto testa-collo raccoglie un gruppo di neoplasie di varie sedi anatomiche (lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe, laringe, ghiandole salivari) accomunate dall'epitelio di tipo squamoso (tranne i tumori delle ghiandole salivari) e dalla condivisione di alcuni fattori di rischio come ad esempio il fumo e l'alcool.

Secondo quanto pubblicato nel report "I numeri del cancro in Italia 2018" redatto da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) in collaborazione con AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori) nel 2018 sono attesi circa 9.700 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.400 tra gli uomini e 2.300 tra le donne e rappresentano rispettivamente circa il 3% e l'1% di tutti i tumori incidenti.

I tumori del testa-collo rappresentano il 5% dei tumori giovanili negli uomini e nella fascia 50-69 anni (dove sono la quinta neoplasia più frequente) e il 3,5% negli uomini ultrasettantenni; nelle donne sono l'1% in tutte le fasce di età.

Il rischio di sviluppare un tumore del testa-collo è più elevato negli uomini (1 su 42) che nelle donne (1 su 177): in entrambi i sessi il rischio aumenta all'aumentare dell'età.

Il trend di incidenza appare in diminuzione, statisticamente significativa negli uomini (-1,6% per anno), stabile tra le donne.

L'incidenza mostra, negli uomini, tassi più elevati al Nord (27,7 per 100.000), seguito dal Sud e dal Centro (24,4 e 22,3, rispettivamente); nelle donne esiste invece un gradiente Nord-Sud: si registrano tassi più elevati per le regioni del Nord e del Centro (7,0 e 5,3 per 100.000 rispettivamente) che tendono a ridursi nelle regioni meridionali (5,1 per 100.000).

L'alcool e il tabacco rappresentano i due principali fattori di rischio (almeno 75%) per i tumori della testa e del collo, in particolare per i tumori del cavo orale, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe. Le persone che abusano sia del tabacco sia dell'alcool sono a maggior rischio di sviluppare questi tumori. Le infezioni da tipi cancerogeni di Papilloma Virus Umano (HPV 16 e 18) e del Virus di Epstein Barr (EBV) sono un fattore di rischio per alcuni tipi di tumori della testa e del collo, in particolare i tumori dell'orofaringe e del rinofaringe rispettivamente. Anche l'esposizione professionale alle polveri di legno è un fattore di rischio per il cancro rinofaringeo.

Epidemiologia in Veneto

I tumori della testa-collo rappresentano poco meno del 4% di tutti i tumori maligni. I fattori di rischio principali sono fumo ed alcol. Il numero di nuovi casi all'anno per 100.000 abitanti e la distribuzione percentuale tra le diverse sedi anatomiche dei casi registrati dal Registro Tumori del Veneto nel triennio 2007-2009 sono riportati nella seguente tabella:



SEDE	CASI PER 100.000 ABITANTI	%
Laringe	7,7	33%
Labbro e cavità orale	7,2	31%
Orofaringe	3,2	14%
Ghiandole salivari	1,4	6%
Ipofaringe	1,3	5%
Cavità e seni paranasali	1,2	5%
Faringe NAS	1,1	5%
Rinofaringe	0,4	2%
Totale testa collo	23,6	100%

L'incidenza del tumore della testa-collo ha registrato, a partire dal 1997, una diminuzione significativa del 5% annuo nei maschi, mentre nelle femmine i tassi sono stabili. Anche nelle tre sedi più frequenti si evidenzia una diminuzione significativa dell'incidenza nei maschi: del 4.6% annuo per laringe, del 4,2% per labbra e cavità orale, dell'1,2% per orofaringe. Non si registra inoltre alcuna variazione dell'incidenza per il tumore della base della lingua, mentre l'aumento dell'1% annuo per il tumore della tonsilla risulta non significativo.

In Veneto si stimano circa 1.240 nuovi casi all'anno, di cui il 75% nei maschi, a fronte di 9.500 nuovi casi diagnosticati ogni anno in Italia.

Circa il 10% dei casi ha meno di 50 anni alla diagnosi, metà dei casi ha un'età compresa tra i 50 e i 69 anni, il 40% dei casi è ultrasettantenne.

Oltre il 90% dei casi registrati sono carcinomi a cellule squamose.

Nel periodo 2010-2013 in Veneto si sono verificati circa 430 decessi all'anno per il tumore della testa-collo, di cui il 77% nei maschi. Il 30% dei decessi è a carico della laringe. Come per l'incidenza, anche la mortalità è in diminuzione nei maschi ed è stabile nelle femmine.

La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi dei soggetti con tumore della testa-collo diagnosticato nel quadriennio 2006-2009 è stata pari a circa il 58%, simile tra maschi e femmine e in aumento rispetto ai casi dei primi anni '90. Nelle tre sottosedi più frequenti la sopravvivenza a 5 anni risulta del 65% per la laringe, del 62% per labbra e cavità orale, e solo del 38% per orofaringe. Per il tumore della tonsilla la sopravvivenza è inferiore al 40% e per la base della lingua essa è pari al 27%.

In Italia la stima della prevalenza per il tumore della testa-collo è del 2 per mille abitanti. In Veneto essa risulta leggermente superiore (2,3 x 1,000) con oltre 11000 casi attesi e rappresenta il 4.8% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. La prevalenza è 3,5 volte più alta nei maschi rispetto alle femmine. Quasi il 70% dei casi è stato diagnosticato oltre 5 anni, il 30% oltre i 15 anni e il 25% può definirsi «già guarito», perché il numero di anni che è trascorso dalla diagnosi è superiore al tempo necessario affinché l'eccesso di mortalità legato al tumore, rispetto ai soggetti sani di pari sesso ed età, diventi clinicamente trascurabile (stima del "tempo alla guarigione" di circa 15-20 anni).



2. CAMPO DI APPLICAZIONE

2.1 Ambiti di applicazione

Il presente documento si applica nelle Unità Operative dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona coinvolte nella diagnosi e trattamento del tumore del distretto testa-collo (esclusa la tiroide).

Le informazioni contenute nel presente documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del Gruppo di Lavoro Aziendale, che ha partecipato a questa prima edizione, a vario titolo e in modi e tempi differenti, quello di aggiornare, alla luce di nuove evidenze scientifiche e acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento, il contenuto del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Inoltre sarà opportuno che il Gruppo di Lavoro contestualizzi, quanto contenuto nel PDTA aziendale, nel Sistema Gestione Qualità della propria Unità Operativa di appartenenza attraverso la predisposizione e/o l'aggiornamento sia di documenti a valenza prescrittiva (procedure, istruzioni e moduli di Unità Operativa), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.).

2.2 Livelli assistenziali interessati

Ricovero Ordinario e/o Day Hospital/Surgery, Day Service, Ambulatoriale.

La diagnosi e la stadiazione della patologia vengono eseguite in regime di Ambulatoriale o AMID prevalentemente; più di rado e in casi selezionati in regime di ricovero.

L'intervento chirurgico viene eseguito in regime di Ricovero Ordinario.

La Radioterapia e la Terapia Antiblastica (chemioterapia, immunoterapia) vengono eseguite in regime AMID.

Il follow-up è eseguito in regime Ambulatoriale/AMID.

2.3 Criteri di inclusione

I pazienti eleggibili al PDTA sono tutti i soggetti con diagnosi o sospetto di tumore del distretto testa-collo (esclusa la tiroide):

- Cavo Orale;
- Orofaringe;
- Rinofaringe;
- Ipofaringe;
- Laringe;
- Ghiandole Salivari;
- Cavità Nasali e Paranasali;
- Metastasi Laterocervicali da primitivo occulto.



3. GRUPPO/TEAM

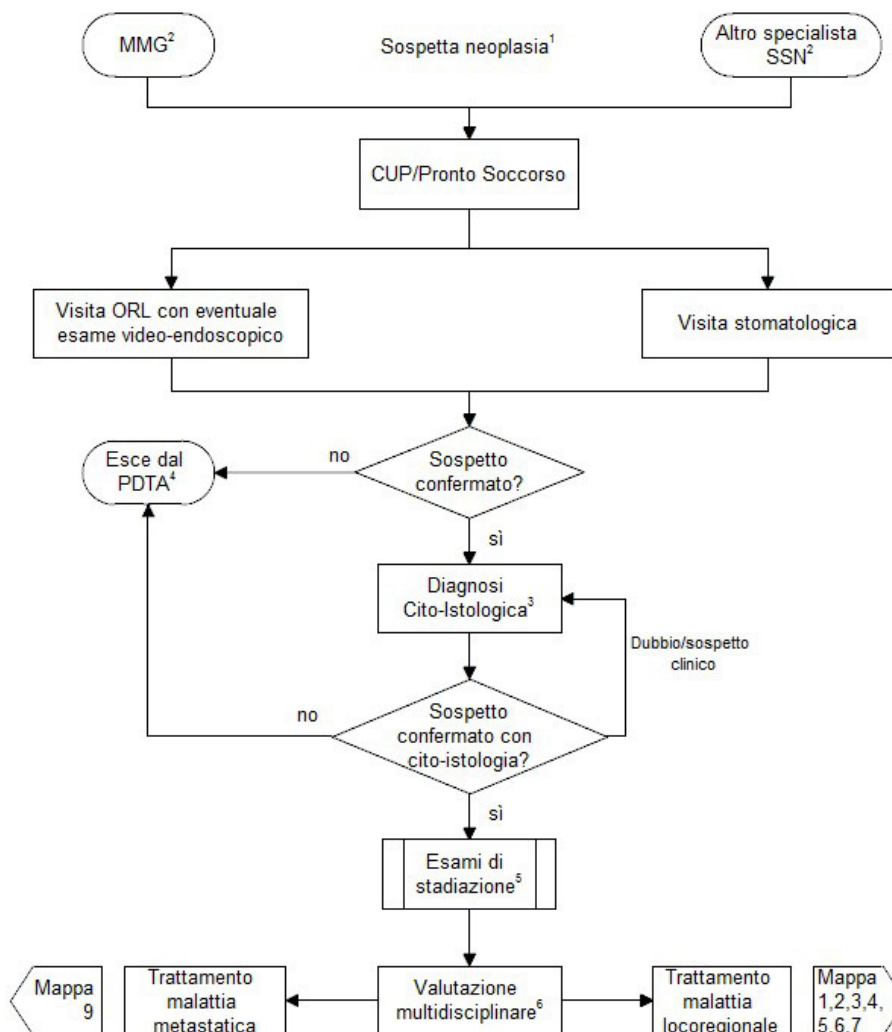
RUOLO nel PDTA	NOME COGNOME	QUALIFICA	E.O. di APPARTENENZA
Coordinatore	Prof. Daniele Marchioni	Direttore	UOC Otorinolaringoiatria
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Andrea Fior	Dirigente Medico	UOC Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontoiatria
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Luca Tondulli	Dirigente Medico	UOC Oncologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Prof. Gabriele Molteni	Dirigente Medico	UOC Otorinolaringoiatria
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Luca Sacchetto	Dirigente Medico	UOC Otorinolaringoiatria
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Alessandro Muraglia	Dirigente Medico	UOC Radioterapia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Renato Micera	Dirigente Medico	UOC Radioterapia
Case Manager	IP Antonella Zorzanello	Case Manager	UOC Direzione Medica Ospedaliera
Componente Interno	Prof. Aldo Scarpa	Direttore	UOC Anatomia e Istologia Patologica
Componente Interno	Prof. Pier Francesco Nocini	Direttore	UOC Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontoiatria
Componente Interno	Dott. Michele Zuffante *	Direttore f.f.	UOC Medicina Nucleare
Componente Interno	Dott.ssa Elisa Francesca Maria Ciceri	Direttore	UOC Neuroradiologia
Componente Interno	Prof. Michele Milella	Direttore	UOC Oncologia
Componente Interno	Dott.ssa Luisa Nadalini	Responsabile	USD Psicologia Clinica BT
Componente Interno	Dott. Renzo Mazzarotto	Direttore	UOC Radioterapia
Componente Interno	Dott.ssa Stefania Montemezzi	Direttore	UOC Radiologia BT
Componente Interno	Prof. Giancarlo Mansueto	Direttore	UOC Radiologia BR
Componente Interno	Dott. Albino Eccher	Dirigente Medico	UOC Anatomia e Istologia Patologica
Componente Interno	Dott. Claudio Ghimenton	Dirigente Medico	UOC Anatomia e Istologia Patologica
Componente Interno	Prof. Stefano Tardivo	Risk Manager	Risk Management
Componente Interno	Dott. Alessandro Maria Lomeo	Direttore f.f.	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002

* f.to in data 21/11/2019 - rif. Delibera n. 1103 del 29.10.2019 Affidamento provvisorio Direzione UOC Medicina Nucleare

4. CONTENUTO

4.1 SOSPETTO NEOPLASIA

MAPPA 1 – SOSPETTO NEOPLASIA



NOTA 1. SOSPETTO DI NEOPLASIA

Sintomi e segni principali che inducono un sospetto di tumore del testa-collo sono:

- comparsa di tumefazione laterocervicale più o meno dolente;
- odinofagia/disfagia persistente/odontalgia;
- disfonia persistente ingravescente;
- tosse persistente;
- sensazione di corpo estraneo con/senza otalgia;
- dispnea;
- difficoltà respiratoria ingravescente;
- emoftoe/emottisi, epistassi recidivante;
- secrezione nasale mucopurulenta persistente;
- ulcerazione/macchie rosso-biancastre del cavo orale che non si risolvono entro 3-4 settimane;
- ipoacusia trasmissiva monolaterale, ovattamento auricolare (otite sieromucosa persistente);
- ipo/anosmia;
- lagoftalmo, esoftalmo e diplopia;
- trisma;
- cefalea e algie cranio-facciali persistenti;
- tumefazione del volto e/o del palato.



NOTA 2. INVIO E PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

Il MMG invia l'assistito con sospetta neoplasia del distretto testa-collo in Pronto Soccorso o presso l'ambulatorio specialistico dedicato tramite prenotazione al CUP per effettuare una valutazione specialistica ORL con eventuale esame video-endoscopico oppure una valutazione stomatologica.

L'invio può avvenire anche da parte di un Medico che operi all'interno del SSN oppure il paziente spontaneamente può rivolgersi ad un Medico specialista o al Pronto Soccorso.

Lo Specialista, dopo l'avvenuta accettazione, identificazione dell'assistito e il suo inserimento in anagrafica, provvede a redigere l'anamnesi ed ad eseguire l'esame obiettivo avvalendosi, ove necessario, dell'endoscopia a fibre ottiche. Al termine, redigerà il referto della valutazione tramite il sistema informatico aziendale predisposto, consegnandone copia all'assistito.

In caso di presenza di lesione sospetta per neoplasia, potrà essere effettuato contestualmente un prelievo biotipico da inviare alla UOC Anatomia e Istologia Patologica corredato da impegnativa per l'esame istologico; oppure, se la lesione è difficilmente accessibile, potrà essere organizzata, in accordo alle procedure aziendali vigenti, una prenotazione per eseguire un'endoscopia in narcosi + biopsia in regime di ricovero breve.

Nel caso di sospette metastasi linfonodali al collo, verrà organizzato un prelievo con agoaspirato/agobiopsia per esame cito/istologico in accordo con gli Specialisti di riferimento per tali procedure.

Se l'indagine anatomico-patologica risulta positiva per tumore, lo Specialista che ha valutato il malato o un collega da lui designato provvederà a organizzare le indagini necessarie al completamento della stadiazione (salvo casi specifici) e la successiva valutazione presso l'Ambulatorio Oncologico Multidisciplinare. In tale sede verrà comunicato al paziente l'esito cito/istologico e proposto l'iter diagnostico/terapeutico più idoneo.

NOTA 3. DIAGNOSI CITO/ISTOLOGICA

Il ruolo della citologia nella diagnosi delle neoplasie della testa-collo è rappresentato dall'agoaspirato con ago sottile su lesioni palpabili e, con il metodo del cytobrushing, con prelievo citologico su lesioni oro-faringee. L'esame istologico è il metodo di elezione per una sicura diagnosi delle lesioni del distretto testa-collo. La richiesta cito-istologica deve contenere notizie cliniche ed eventuali diagnosi strumentali e chiare indicazioni circa l'orientamento topografico del pezzo anatomico prelevato.

L'esame istologico deve contenere notizie su:

- le dimensioni della neoplasia,
- la distanza dai margini di resezione e l'eventuale infiltrazione degli stessi,
- il grading della neoplasia,
- la necrosi,
- la flogosi intra e peri-lesionale,
- l'invasione angiolinfatica e perineurale,
- lo "status" linfonodale (numero, diametro delle metastasi, superamento della capsula),
- lo spessore di T con la profondità di invasione (DOI, rilevante per i carcinomi del cavo orale).

La classificazione viene comunemente effettuata riferendosi al sistema TNM, modificato nel 2017 (UICC/AJCC 8^a Edizione – Brierley et al. TNM 8th Edition 2016) che aggiunge informazioni riguardo alla prognosi e alla scelta terapeutica più idonea.

Per i carcinomi orofaringei è obbligatoria l'analisi di HPV, data la sua valenza prognostica e stadiativa. La valutazione immunoistochimica di p16 si considera come procedura di screening. Nei casi p16+ può essere richiesta, a giudizio clinico, l'integrazione con altra metodica, come l'ibridizzazione in situ per la ricerca del DNA virale, che aggiunge maggiore specificità. Nei casi dubbi (HPV DNA neg/p16+) potrà essere utile l'analisi di mRNA di E6/E7.

Per i carcinomi del rinofaringe viene effettuata la ricerca di EBV. La determinazione sia di HPV che di EBV viene sempre effettuata nei casi di neoplasia ad origine occulta.

NOTA 4. SOSPETTO NON CONFERMATO

Se il sospetto di neoplasia testa-collo non viene confermato ad una prima valutazione, il paziente, a giudizio del clinico, può essere rivisto per un successivo controllo presso un ambulatorio dedicato o inviato al collega Specialista di riferimento in base all'esito dell'indagine (endoscopica o cito-istologica).

NOTA 5 - ESAMI DI STADIAZIONE

Gli esami necessari alla stadiazione dei tumori del distretto testa-collo sono riassunti, distinti per sottosede, nella tabella sottostante.

	Cavo Orale	Orofaringe	Ipopfaringe	Laringe	Rinofaringe	Seni Paranasali	Ghiandole Salivari
Fibroscopio	+	+	+	+	+	+	Opzionale
RM mdc distretto interessato + collo	I scelta	I scelta	I scelta	II scelta	I scelta	II scelta	I scelta
TC mdc distretto interessato + collo	II scelta	II scelta	II scelta	I scelta	II scelta	I scelta	II scelta
Eco-collo (+/-FNAC)	Opzionale	Opzionale	Opzionale	Opzionale	Opzionale	Opzionale	Opzionale
Angiografia	-	-	-	-	-	Opzionale	Opzionale
Cone-Beam CT (CBCT)	Se sospetta infiltrazione ossea	-	-	-	-	Opzionale	Se sospetta infiltrazione ossea
TC torace mdc	+	+	+	+	Opzionale	+	+
Rx torace	Opzionale	Opzionale	Opzionale	Opzionale	Opzionale	Opzionale	Opzionale
PET/TC	Suggesta per stadii III-IV	Suggesta per stadii III-IV	Suggesta per stadii III-IV	Suggesta per stadii III-IV	I scelta	Suggesta per stadii III-IV	A seconda dell'istologia
EGDS/Broncoscopia	-	-	+	-	-	-	-
Esame audiometrico/impedenziometrico	-	-	-	-	-	-	Opzionale
Ricerca HPV (p16/DNA)	-	+	-	Opzionale	-	-	-
EBV DAN Plasmatico	-	-	-	-	+	-	-

NOTA 6. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

Il Core Team del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) è composto dai seguenti Specialisti: Otorinolaringoiatra, Chirurgo Maxillo-Facciale, Oncologo Medico e Radioterapista Oncologo.

Oltre ai membri del Core Team, nei casi in cui si presenti la necessità, viene richiesta la presenza di altre figure professionali, quali: Radiologo, Psico-Oncologo, Anatomopatologo, Nutrizionista, Logopedista, Fisiatra, Medico Nucleare, MMG, Chirurgo Generale, Geriatra, Odontoiatra, Terapista Antalgico.

Presso gli ambulatori della UOC Otorinolaringoiatria del Polo Chirurgico P. Confortini dell'Ospedale di Borgo Trento è presente un Ambulatorio Multidisciplinare dove viene effettuata, in presenza del paziente e degli eventuali care-givers, la visita e la discussione multidisciplinare dei casi clinici (prime visite); l'obiettivo è di definire la diagnosi e lo stadio della malattia e, in rapporto a Linee Guida condivise, di formulare la strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche, sugli approcci riabilitativi, sulle cure simultanee e di supporto. In taluni casi la valutazione può essere effettuata anche prima della stadiazione. Il paziente viene, inoltre, informato della patologia di cui è affetto, di eventuali ulteriori indagini o procedure necessarie, dei possibili trattamenti, delle possibili conseguenze funzionali ed estetiche dei trattamenti proposti e dell'iter di recupero funzionale.

Se per ragioni organizzativo/gestionali non è possibile effettuare la comunicazione della diagnosi in occasione della VM, sarà premura dello Specialista che ha in carico il paziente provvedere alla sua informazione e alla successiva programmazione della visita collegiale.

I componenti del Gruppo Oncologico Multidisciplinare mettono in atto tutte le azioni necessarie per l'avvio della terapia nel minor tempo possibile e comunque entro gli standard precedentemente definiti, attivando le consulenze specialistiche richieste dalle condizioni del paziente (posizionamento CVC, valutazione stato nutrizionale, gastrostomia, valutazione anestesiológica, valutazione internistica, valutazione geriatrica necessaria per i pazienti >75 anni o in base alle condizioni cliniche).

Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti o di altri specialisti e rivaluta i pazienti dopo il/i trattamento/i loco-regionale/i per porre indicazione a effettuare ulteriori approcci terapeutici o avviare il paziente al follow-up.

Durante la VM viene effettuata anche la visita clinica (del distretto ORL) e, nei casi idonei, l'endoscopia a fibre ottiche.

Come detto, all'Ambulatorio Multidisciplinare afferiscono, usualmente per i primi 5 anni, anche i pazienti in follow-up dopo i trattamenti loco-regionali; superato il 5° anno, tenuto conto della tipologia di tumore, dello stadio e del rischio di recidiva, i pazienti possono continuare a essere valutati presso l'Ambulatorio ORL del giovedì mattina oppure indirizzati al Medico Curante.

Al termine della VM viene rilasciato al paziente una copia del referto della visita contenente la diagnosi e la proposta diagnostica/terapeutica formulata dal Gruppo.

4.2 TRATTAMENTO della MALATTIA LOCO-REGIONALE

La stadiazione delle neoplasie del testa-collo viene comunemente effettuata mediante il sistema classificativo "TNM", modificato nel 2017 (UICC/AJCC 8ª Edizione – Brierley et al. TNM 8th Edition 2016). L'ultima edizione ha apportato modifiche significative per alcune sottosedi, come l'orofaringe. Si rimanda a tale classificazione per una descrizione dettagliata delle singole sottosedi.

In generale, negli stadi iniziali (cT1 e cT2 selezionati, cN0) dei tumori del testa-collo può essere impiegata la chirurgia o alternativamente la radioterapia, con risultati sovrapponibili per alcune sottosedi come la laringe glottica. Fa eccezione il carcinoma rinofaringeo il cui approccio è primariamente non chirurgico, ma radioterapico o radio-chemioterapico.

Per gli stadi III e IV-M0 l'opzione chirurgica può essere proponibile soprattutto per i tumori del cavo orale. Tuttavia, negli ultimi 25 anni sono stati condotti numerosi studi di integrazione della chemioterapia alla radioterapia che hanno permesso di definire il ruolo e l'efficacia in termini di miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza di tale combinazione nelle neoplasie del testa-collo localmente avanzate.

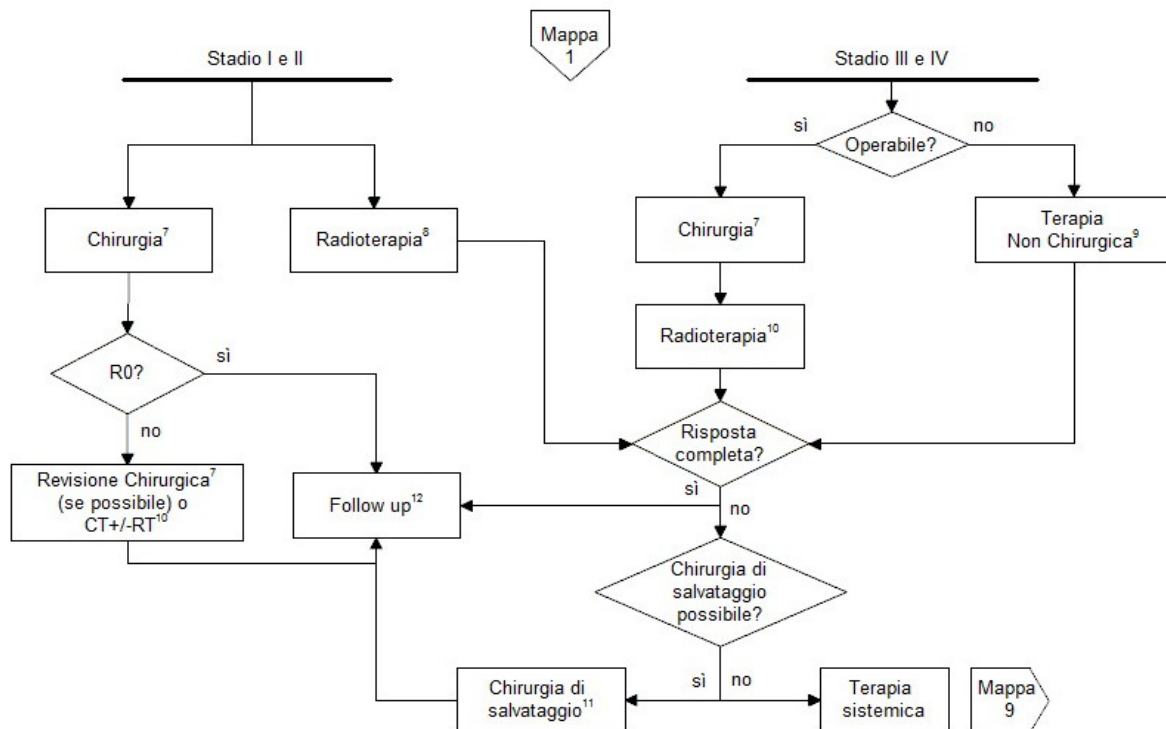
In particolare, le metanalisi del MACH-NC e del MARCH hanno dimostrato il beneficio significativo del trattamento radio-chemioterapico concomitante in termini di miglioramento del controllo locale di malattia e della sopravvivenza (+6.5% a 5 anni, che diventa +9.5% per i regimi contenenti platino). Tale vantaggio si conferma per tutte le localizzazioni di malattia nel distretto testa-collo (escluse ghiandole salivari) e si raggiunge anche nell'integrazione post-operatoria.

Pertanto, l'associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia viene considerata opzione standard nei carcinomi squamocellulari del testa-collo in stadio localmente avanzato (III – IVM0) per pazienti con buon performance status, senza significative comorbidità e con meno di 70 anni (i pazienti non fit e >70 anni vanno attentamente selezionati, possibilmente con l'ausilio anche di una valutazione geriatrica multidimensionale, dato l'elevato tasso di tossicità acute e croniche correlate al trattamento).

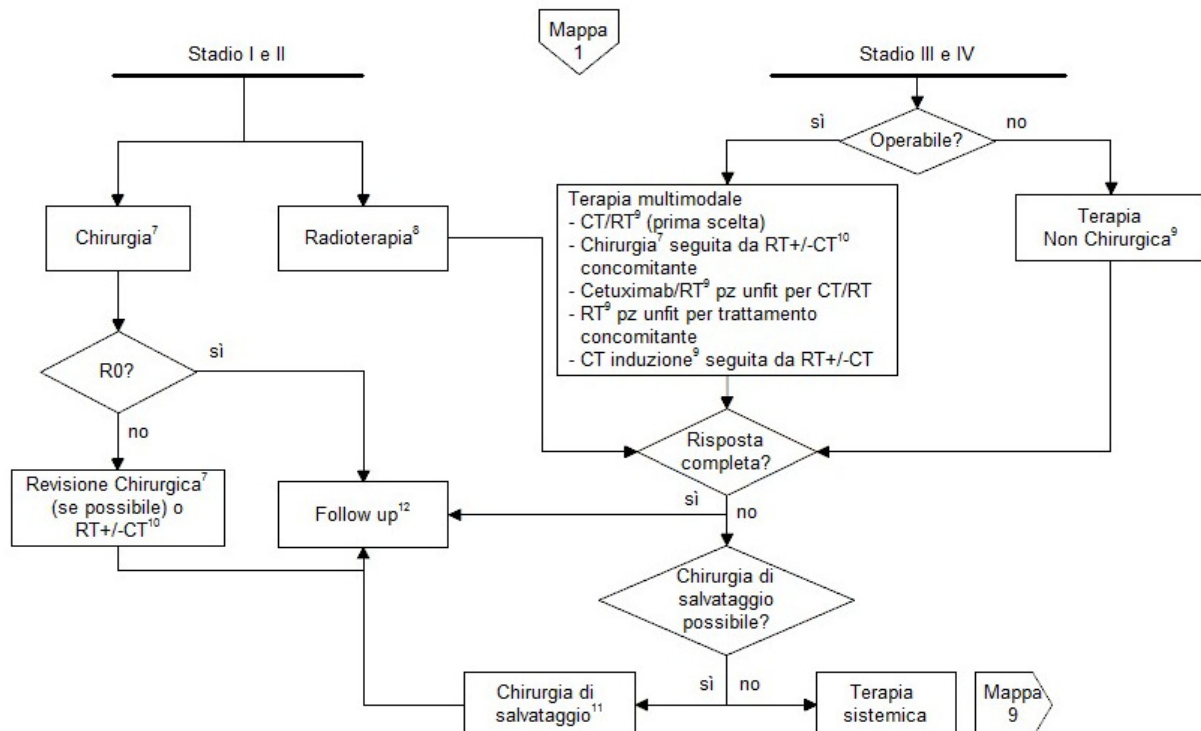
In caso di pazienti non candidabili ad una chemioterapia a base di sali di platino, può esser presa in considerazione l'associazione della radioterapia con il cetuximab, un anticorpo monoclonale anti-EGFR che, in uno studio clinico randomizzato di fase III (Bonner, Lancet Oncology 2010), ha dimostrato di migliorare il controllo locale di malattia (47% vs 34%) e la sopravvivenza a 5 anni (46% vs 36%) rispetto alla sola radioterapia, indipendentemente dal frazionamento. Questa combinazione non deve essere proposta in fase postoperatoria, senza dati di letteratura sufficienti.

Il trattamento loco regionale varia a seconda della sottosede (ved. mappe successive).

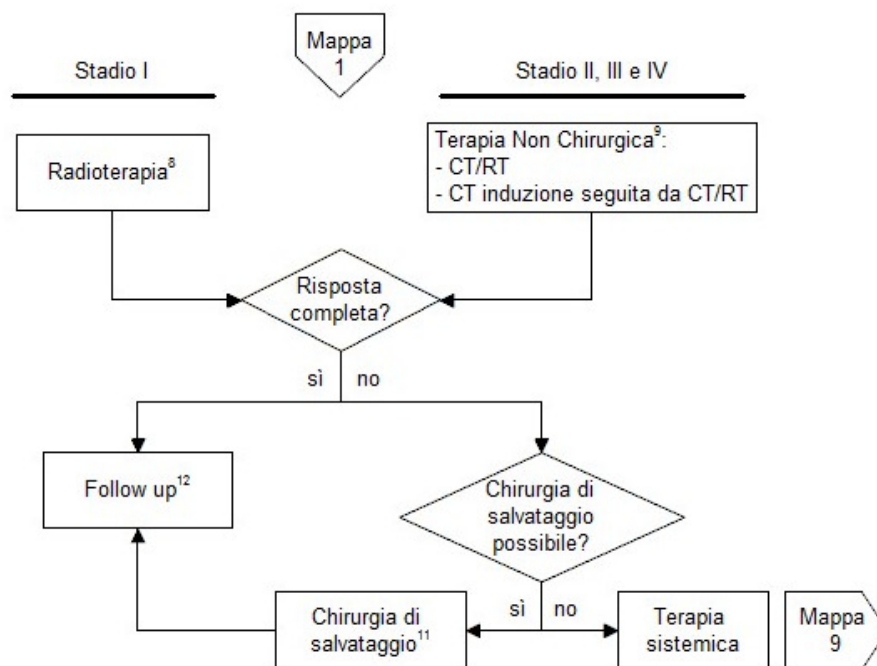
MAPPA 2 – CAVO ORALE



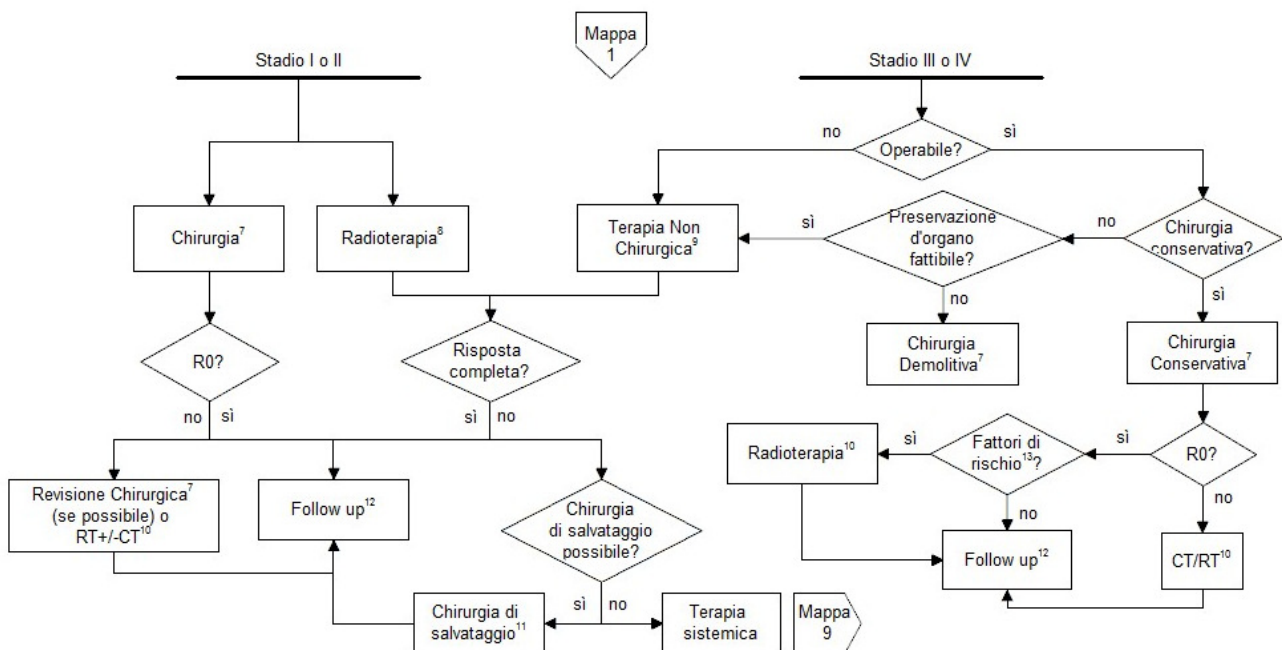
MAPPA 3 – OROFARINGE



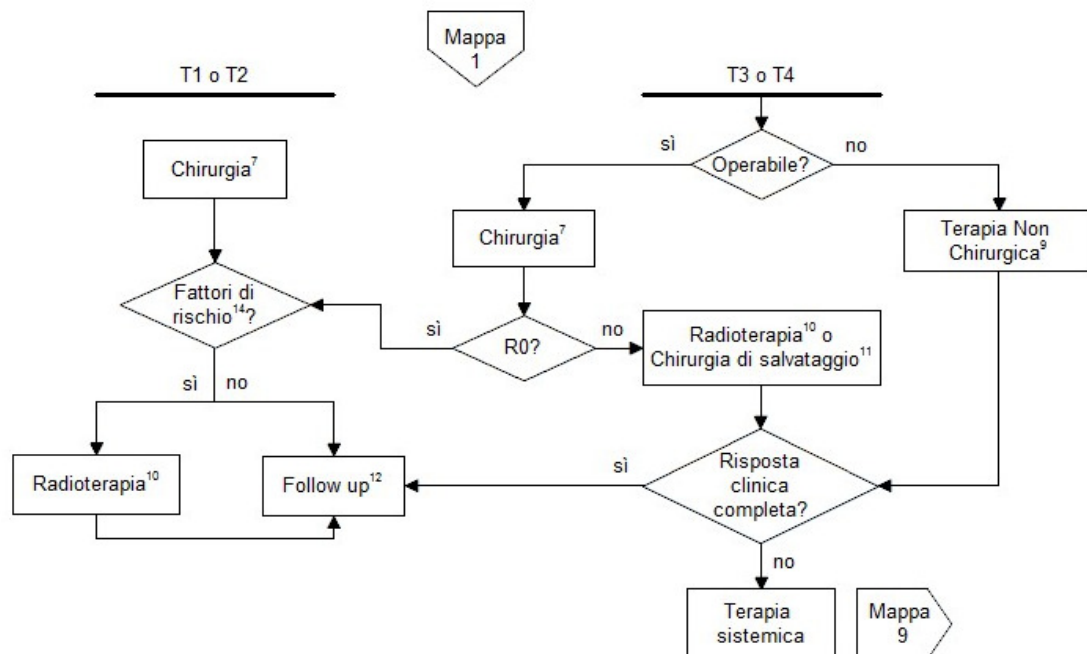
MAPPA 4 – RINOFARINGE



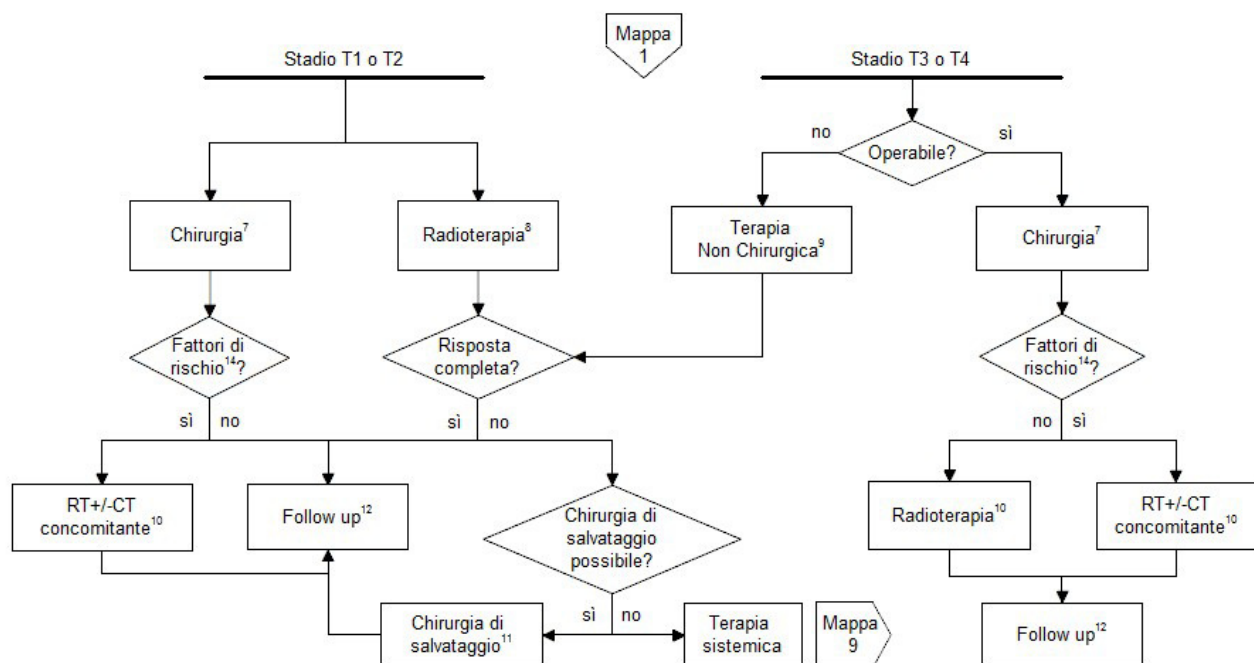
MAPPA 5 – IPOFARINGE-LARINGE



MAPPA 6 – GHIANDOLE SALIVARI



MAPPA 7 – CAVITA' NASALI E PARANASALI



NOTA 7. TRATTAMENTO CHIRURGICO

Cavo Orale:

E' il trattamento di I scelta sia per gli stadi iniziali che quelli avanzati.

- Stadio I: resezione transorale +/- associata a svuotamento cervicale selettivo.
- Stadio II-III-IV: resezione transorale o transmandibolare conservativa o demolitiva (con o senza mandibulotomia) associata a svuotamento cervicale selettivo o radicale.

La chirurgia del cavo orale dev'essere preferibilmente associata a chirurgia ricostruttiva primaria

Orofaringe:

- Stadio I e II: resezione transorale robotica (TORS), transmandibolare conservativa, faringotomica laterale +/- associata a svuotamento cervicale selettivo.
- Stadio III e IV: resezione transorale robotica (TORS), transmandibolare conservativa, faringotomica laterale associata a svuotamento cervicale selettivo o radicale.

La chirurgia dell'orofaringe deve essere associata a chirurgia ricostruttiva primaria quando si crea una comunicazione con le logge cervicali.

Ipfaringe:

- Stadio I e II suscettibili di chirurgia conservativa della laringe: faringectomia parziale +/- laringectomia parziale con tecnica endoscopica robotica (TORS) o open +/- associata a svuotamento cervicale selettivo.
- Stadio I-II-III-IV che richiedono laringectomia totale l'opzione chirurgica è: faringo-laringectomia totale +/- associata a svuotamento cervicale selettivo o radicale (incluso livello VI).
- Nei T4a, soprattutto se per infiltrazione cartilaginea, l'opzione chirurgica (faringo-laringectomia totale) è preferibile rispetto a trattamenti non chirurgici.

La faringolaringectomia totale o subtotale può necessitare di una chirurgia ricostruttiva primaria.

Laringe:

- Tis glottici-T1a: la resezione endoscopica Laser è preferibile rispetto ad altri trattamenti. In questi casi viene sempre eseguita una bio-exeresi della neoformazione.
- T1b-T2-T3 suscettibili di chirurgia conservativa della laringe: resezione endoscopica Laser o laringectomia parziale ricostruttiva +/- associata a svuotamento cervicale selettivo.
- T2-T3 non suscettibili di chirurgia conservativa della laringe: laringectomia totale associata a svuotamento cervicale selettivo o radicale ipsi o bilaterale +/- tiroidectomia (se infiltrazione tiroidea).
- T4a: laringectomia totale associata a svuotamento cervicale selettivo o radicale ipsi o bilaterale +/- tiroidectomia (se infiltrazione tiroidea).
- La laringectomia totale può necessitare di una chirurgia ricostruttiva primaria, soprattutto se in campo precedentemente sottoposto a radioterapia.

Seno Mascellare:

- T1-T2: maxillectomia mediana endoscopica o maxillectomia parziale con approccio trans-facciale.
- T3-T4: maxillectomia parziale o totale eventualmente allargata a tessuti circostanti con approccio trans-facciale associata a svuotamento cervicale in caso di N+.

Le maxilectomie con approccio trans-facciale possono essere associate a chirurgia ricostruttiva primaria.

Etmoide:

- T1-T2: etmoidectomia completa endoscopica o resezione cranio-facciale per via esterna.
- T3-T4: resezione cranio-facciale con tecnica endoscopica o con tecnica open associata ad eventuale ricostruzione del basi cranio.

Controindicazioni assolute alla chirurgia:

- Massiva infiltrazione del parenchima cerebrale;
- Estensione alla fascia prevertebrale o alla colonna cervicale;
- Massiva invasione del seno cavernoso;
- Infiltrazione dell'arteria carotide interna in paziente con flusso contro laterale non adeguato;
- Infiltrazione bilaterale dei nervi ottici;
- Presenza di metastasi a distanza.

Ghiandole Salivari Maggiori:

- T1-T2: scialoadenectomia parziale o totale +/- associata a svuotamento cervicale selettivo o radicale in base a N e grado della neoplasia.
- T3-T4: scialoadenectomia totale eventualmente allargata a regioni circostanti associata a svuotamento cervicale selettivo o radicale in base a N.

NOTA 8. RADIOTERAPIA ESCLUSIVA PER LA MALATTIA IN STADIO INIZIALE

Volumi ad Alto rischio: tumore primitivo e stazioni linfonodali coinvolte (incluse le regioni di possibile infiltrazione subclinica del tumore primitivo e le stazioni linfonodali ad alto rischio):

- 66 Gy (2.2 Gy/frazione) – 70 Gy (2 Gy/frazione) - 69.96 Gy/2.12 Gy per frazione; 5 frazioni settimana per 6-7 settimane.

Volumi a Intermedio e Basso rischio: sedi con sospetto di invasione subclinica

- 50-60 Gy (2 Gy/frazione) – 54/63 Gy (1.6-1.8 Gy/frazione)

Particolari considerazioni vanno poste nel caso di neoplasie della laringe glottica e delle ghiandole salivari:

Neoplasie della Laringe glottica:

- Tis – T1 N0: 63 Gy (2.25 Gy/frazione) – 66-70 Gy (2 Gy/frazione)
- T2 N0: 65.25 Gy (2.25 Gy/frazione)

Neoplasie Ghiandole salivari:

Le neoplasie delle ghiandole salivari sono usualmente trattate con chirurgia. La RT esclusiva è riservata a pazienti con neoplasia non resecabile o inoperabili per motivi medici o per rifiuto dell'intervento. La RT con fotoni è raramente curativa in quanto il controllo locale è strettamente dose dipendente e richiede dosi elevate.

- Malattia macroscopica: dosi almeno 70-72Gy, 1.8-2 Gy/F
- Volumi ad alto rischio: 60-66Gy, 1.8-2 Gy/F
- Volumi a basso rischio 54-60 Gy, 1.8-2 Gy/F



NOTA 9. RADIO-CHEMIOTERAPIA ESCLUSIVA PER LA MALATTIA IN STADIO LOCALMENTE AVANZATO

Radioterapia:

Volumi ad Alto rischio:

- 66 Gy (2.2 Gy/frazione) – 70 Gy (2 Gy/frazione) - 69.96 Gy/2.12 Gy per frazione; 5 frazioni settimana per 6-7 settimane.

Volumi a Intermedio e basso rischio:

- 50-60 Gy (2 Gy/frazione) – 54/63 Gy (1.6-1.8 Gy/frazione)

Terapia Medica:

Platino in monoterapia e platino+5FU sono regimi ugualmente efficaci. Non esiste un regime platinum-based che possa considerarsi standard per numero di farmaci, schedula di somministrazione (giornaliera, settimanale, trisettimanale) e numero di cicli, tuttavia nella pratica clinica viene utilizzato il cisplatino in monoterapia alla dose di 100 mg/mq nei giorni 1, 22 e 43 della radioterapia (in casi molto selezionati anche cisplatino 40 mg/mq settimanali). Da analisi retrospettive, la dose cumulativa di cisplatino deve essere almeno pari a 200 mg/mq (MACH-NC meta-analysis; Pignon et al: Lancet 2000, 355: 949–55 e Radiother Oncol 2009, 92: 4–14).

Cetuximab

Per i pazienti unfit per chemioterapia a base di platino, alla radioterapia può essere associato cetuximab, anticorpo monoclonale anti-EGFR. Questa combinazione, rispetto alla sola radioterapia, ha dimostrato maggiore efficacia sia in termini di maggior controllo loco-regionale di malattia a 3 anni (47% vs 34%, $p < 0.01$), sia in termini di maggiore sopravvivenza a 5 anni (46% vs 36%, $p = 0.02$).

Cetuximab 400 mg/mq “dose di carico”, 7 giorni prima dell’inizio di RT, quindi settimanalmente alla dose di 250 mg/mq, per 7 somministrazioni durante il trattamento radiante a frazionamento standard (Bonner J et al: N Engl J Med 2006, 354:567-78; Bonner J et al: Lancet Oncology 2010, 11:1 21-28)

Chemioterapia d’Induzione

Per i tumori ipofaringei e laringei, in casi selezionati e in stadi localmente avanzati e candidati a laringectomia totale, può essere proposto un trattamento chemioterapico di induzione a tre farmaci (regime TPF) prima del trattamento locoregionale quando si voglia raggiungere la finalità di preservazione d'organo in alternativa alla demolizione chirurgica.

Cisplatino 75 mg/mq + Docetaxel 75 mg/mq + 5-FU 750 mg/mq/die in i.c. di 5 giorni ogni 21 giorni. È necessaria terapia antibiotica dal 7° al 14° giorno successivi alla terapia (Paccagnella A et al: Annals of Oncology 201, 21: 1515–1522; Vermorken J et al: N Engl J Med 2007, 357:1695-704; Posner M et al: N Engl J Med 2007, 357:1705-15).

Non ancora riconosciuto come standard di trattamento al di fuori della preservazione laringea.

NOTA 10. TRATTAMENTI ADIUVANTI

Dopo l'intervento chirurgico può essere proposto un trattamento adiuvante con radioterapia o con radio-chemioterapia.

La radioterapia post-operatoria ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidive locali. I fattori di rischio più importanti per la recidiva sono riportati in Nota 13.

Il trattamento chemioterapico con platino concomitante alla radioterapia viene preso in considerazione quale trattamento post-operatorio standard nei pazienti operati con margini di resezione positivi e/o con estensione linfonodale extracapsulare (e buon performance status), in quanto capace di migliorare il controllo loco-regionale (studi di fase III: EORT, RTOG e ARO96-3) e la sopravvivenza libera da malattia (Cooper, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012).

Si considera adeguato un intervallo non superiore alle 6-8 settimane tra resezione chirurgica e radioterapia o radio-chemioterapia adiuvante.

Si raccomanda ed impiega in trattamento con tecnica VMAT o Tomotherapy.

I volumi clinici di trattamento vengono diversificati in base al rischio locoregionale attribuito e comprendono il letto operatorio e le stazioni linfonodali del collo.

Le dosi vengono differenziate tra volumi ad alto rischio (60-66 Gy) e volumi su cui è indicato il trattamento profilattico (54 Gy).

La chemioterapia concomitante con il più alto livello di evidenza è Cisplatino 100 mg/mq giorni 1-22-43 della radioterapia (Bernier J et al: N Engl J Med 2004, 350:1945-52; Cooper et al: N Engl J Med 2004, 350:1937-44).

Nel caso delle Neoplasie delle Ghiandole Salivari, si possono utilizzare:

Volumi ad alto rischio:

- 60-66 Gy (1.8 – 2 Gy/frazione)

Volumi a basso rischio:

- 54-60 Gy (1.8 – 2 Gy/frazione)

E al fine di proporre l'eventuale radioterapia, devono essere considerati i fattori di rischio (ved. Nota 14).

NOTA 11. CHIRURGIA DI SALVATAGGIO

La chirurgia di salvataggio può essere effettuata in casi selezionati in base alla classificazione T e N della neoplasia ad eccezione del Rinofaringe in cui vengono considerati solo in base alle caratteristiche di T).

NOTA 12. FOLLOW-UP

Le finalità del percorso di follow-up sono diverse: la valutazione degli effetti sub-acuti e tardivi del trattamento, il percorso di riabilitazione, il ripristino dello stato nutrizionale e delle funzioni deglutitorie e fonatorie, il monitoraggio dello stato psicosociale del paziente.

Esami clinici e strumentali sono volti a diagnosticare recidive o secondi tumori ad uno stadio precoce, per istituire, laddove possibile, trattamenti finalizzati a massimizzare la sopravvivenza.

La funzionalità tiroidea è indicata in caso di radioterapia sul collo.

Il GOM ha identificato, per ogni principale sottosede di malattia, un timing specifico di visite ed esami, come riportato nelle tabelle sottostanti.

Eventuali ulteriori indagini possono essere eseguite su indicazione clinica.

Cavo orale

Controllo clinico + endoscopico	- Controlli ravvicinati dopo il termine del trattamento combinato fino a remissione delle tossicità acute e subacute - Ogni 2-3 mesi per il 1° anno - Ogni 3-4 mesi per il 2° anno - Ogni 4-6 mesi dal 3° al 5° anno - Dopo il 5° anno a giudizio clinico
Imaging radiologico del distretto interessato	- Valutazione risposta a 12 settimane dalla fine del trattamento - Successivi controlli a giudizio clinico
PET-CT FDG	- Su indicazione clinica, non prima di 12 settimane dal termine del trattamento
Funzionalità tiroidea	- Annuale

Orofaringe

Controllo clinico + endoscopico	- Controlli ravvicinati dopo il termine del trattamento combinato fino a remissione delle tossicità acute e subacute - Ogni 2-4 mesi per i primi due anni - Ogni 4-6 mesi dal 3° al 5° anno - Dopo il 5° anno a giudizio clinico
Imaging radiologico del distretto interessato	- Valutazione risposta a 12 settimane dalla fine del trattamento - Successivi controlli a giudizio clinico
PET-CT FDG	- Su indicazione clinica, non prima di 12 settimane dalla fine del trattamento
Funzionalità tiroidea	- Annuale

Rinofaringe

Controllo clinico + endoscopico	- Controlli ravvicinati dopo il termine del trattamento combinato fino a remissione delle tossicità acute e subacute - Ogni 2-4 mesi per i primi due anni - Ogni 4-6 mesi dal 3° al 5° anno - Dopo il 5° anno a giudizio clinico
Imaging radiologico del distretto interessato	- Valutazione risposta a 12 settimane dalla fine del trattamento - Successivi controlli a giudizio clinico
PET-CT FDG	- Su indicazione clinica, non prima di 12 settimane dalla fine del trattamento - Dopo 12-24 mesi per stadi III-IV
Funzionalità tiroidea	- Annuale

Ipfaringe/Laringe

Controllo clinico + endoscopico	- Controlli ravvicinati dopo il termine del trattamento combinato fino a remissione delle tossicità acute e subacute - Ogni 2-4 mesi per i primi due anni - Ogni 4-6 mesi dal 3° al 5° anno - Annualmente dopo il 5° anno
Imaging radiologico del distretto interessato	- Valutazione risposta a 12 settimane dalla fine del trattamento - Successivi controlli in relazione alla clinica
PET-CT FDG	- In casi dubbi (non prima di 12 settimane dalla fine del trattamento) e su indicazione clinica
TAC torace senza mdc	- Annuale in forti fumatori
Funzionalità tiroidea	- Annuale

Ghiandole Salivari

Controllo clinico + endoscopico	- Controlli ravvicinati dopo il termine del trattamento combinato fino a remissione delle tossicità acute e subacute - Ogni 2-4 mesi per i primi due anni - Ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno - Dopo il 5° anno a giudizio clinico
Imaging radiologico del distretto interessato	- Valutazione risposta a 12 settimane dalla fine del trattamento - Successivi controlli a giudizio clinico
PET-CT FDG	- Su indicazione clinica, non prima di 12 settimane dalla fine del trattamento
Funzionalità tiroidea	- Annuale

Cavità nasali e seni paranasali

Controllo clinico + endoscopico	- Controlli ravvicinati dopo il termine del trattamento combinato fino a remissione delle tossicità acute e subacute - Ogni 2-4 mesi per i primi due anni - Ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno - Dopo il 5° anno a giudizio clinico
Imaging radiologico del distretto interessato	- Valutazione risposta a 12 settimane dalla fine del trattamento - Successivi controlli a giudizio clinico
PET-CT FDG	- Su indicazione clinica, non prima di 12 settimane dalla fine del trattamento
Funzionalità tiroidea	- Annuale

NOTA 13. FATTORI DI RISCHIO

- Margini positivi/"close"
- Interessamento linfonodale multiplo o extra-capsulare (rischio maggiore)
- Stadi pT3-pT4 (escluso pT3N0 nella laringe glottica)
- Infiltrazione linfo-vascolare e perineurale
- Grading elevato
- Coinvolgimento del IV e V livello linfonodale per cavo orale e orofaringe (rischio minore)

NOTA 14. FATTORI DI RISCHIO NEOPLASIE GHIANDOLE SALIVARI E SENI PARANASALI

- Grado intermedio e elevato
- Margini positivi/"close"
- N+
- Invasione neurale/perineurale
- Invasione linfatica o vascolare
- Multifocalità
- Variante istologica carcinoma adenoidocistico

4.3 METASTASI LATERO-CERVICALI DA PRIMITIVO OCCULTO

I pazienti che presentano metastasi linfonodali laterocervicali da neoplasia squamosa dei livelli I-III e IVA con tumore primitivo ignoto vengono usualmente curati come se fossero affetti da un tumore del distretto testa-collo.

In generale, se lo stadio è favorevole (N1 senza ECE) e se è stato effettuato uno svuotamento radicale del collo, può essere condivisa con il paziente la decisione di erogare una RT post-operatoria oppure di eseguire un follow-up intensivo, riservando il trattamento radicale alla eventuale comparsa del T.

In caso di uno stadio avanzato dell'N (N>1 e con ECE) la RT post-operatoria è invece obbligatoria e può essere presa in considerazione l'associazione con la chemioterapia (cisplatino). L'associazione CT-RT può essere anche considerata come trattamento radicale senza chirurgia per gli istotipi squamosi HPV + e indifferenziati EBV+.

Schematizzando le possibili indicazioni terapeutiche generali:

- Carcinoma Squamoso HPV+:

Trattasi di verosimile neoplasia ad origine orofaringea, a buona prognosi, per cui si suggerisce trattamento radio-chemioterapico concomitante con cisplatino.

- Carcinoma Squamoso HPV-:

Dissezione linfonodale del collo (livelli I-V) seguita da RT (prima scelta se N<2) o RT-CT con cisplatino (se ECE o N>1).

- Carcinoma Indifferenziato EBV+:

Trattasi di verosimile neoplasia ad origine rinofaringea, pertanto CT-RT esclusiva.

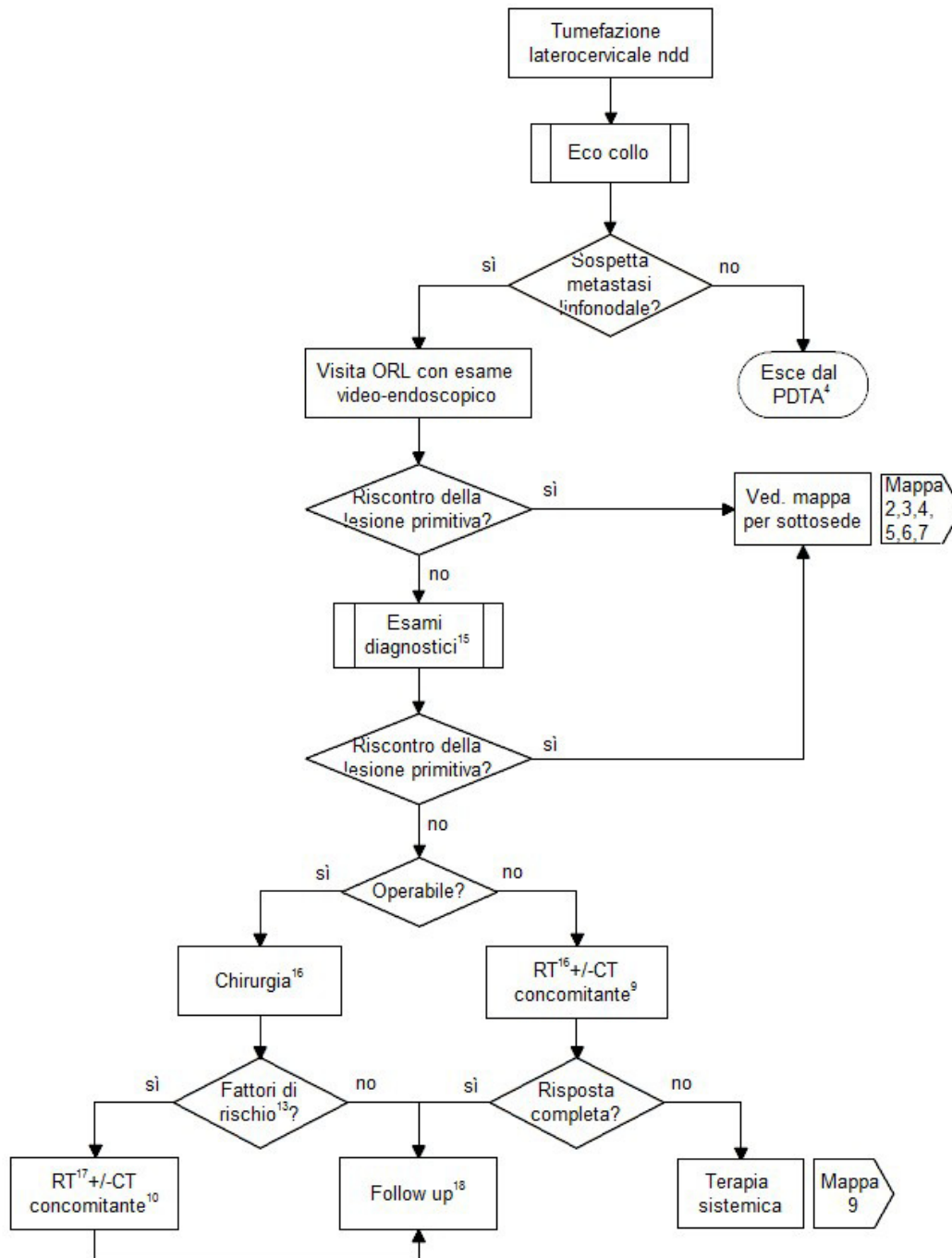
- Carcinoma Indifferenziato EBV-:

Dissezione del collo seguita da RT o RT-CT con cisplatino (se ECE).

- Adenocarcinoma:

Dissezione linfonodale del collo; se possibile identificare il tumore primitivo si suggerisce il completamento dell'intervento chirurgico su T e N, seguito da RT sul collo e/o sulla loggia parotidea (se primitivo della parotide).

MAPPA 8 – METASTASI LATEROCERVICALI DA PRIMITIVO OCCULTO



NOTA 15. ESAMI DIAGNOSTICI

- Agoaspirato linfonodale
- Ricerca EBV, HPV
- PET/TC
- Tonsillectomia bilaterale e biopsie guidate con ausilio di endoscopia, bio-endoscopia (es: NBI, Spies) o robotica (TORS) diagnostica in caso di imaging negativo.

NOTA 16. TRATTAMENTO CHIRURGICO delle METASTASI LATEROCERVICALI da PRIMITIVO OCCULTO

Svuotamento laterocervicale selettivo o radicale mono o bilaterale a seconda della localizzazione di N, eventuale parotidectomia se indicato.



NOTA 17. RADIOTERAPIA ESCLUSIVA delle METASTASI LATEROCERVICALI da PRIMITIVO OCCULTO

La radioterapia esclusiva in caso di neoplasie laterocervicali con sede primitiva occulta è:

- Dose 66-70 Gy (2 Gy/frazione) su N coinvolti
- Dose 60 (2 Gy/frazione) su N ad alto rischio
- Dose 54 Gy (1.8-2 Gy/frazione) su N controlaterale (opzionale)
- HPV (+): Dose 60 Gy su orofaringe
- EBV (+): Dose 60 Gy su rinofaringe

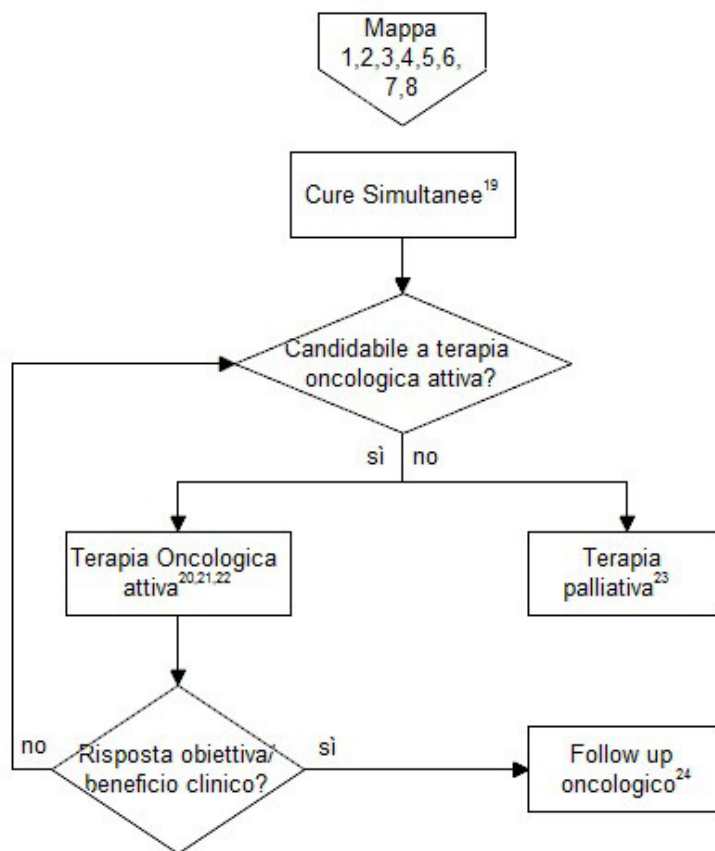
Si raccomanda un trattamento con tecnica VMAT o Tomotherapy.

NOTA 18. FOLLOW-UP delle METASTASI LATEROCERVICALI da PRIMITIVO OCCULTO

Controllo clinico + endoscopico	- Controlli ravvicinati dopo il termine del trattamento combinato fino a remissione delle tossicità acute e subacute - Ogni 2-4 mesi per i primi due anni - Ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno - Dopo il 5° anno a giudizio clinico
Imaging radiologico del distretto interessato	- Valutazione risposta a 12 settimane dalla fine del trattamento - Successivi controlli a giudizio clinico
PET-CT FDG	- Su indicazione clinica, non prima di 12 settimane dalla fine del trattamento
Funzionalità tiroidea	- Annuale

4.4 TRATTAMENTO della MALATTIA RICORRENTE/METASTATICA

MAPPA 9 – MALATTIA RICORRENTE/METASTATICA



NOTA 19. CURE SIMULTANEE

I pazienti affetti da tumore del distretto testa-collo richiedono fin dal primo accesso l'attivazione del percorso di cure simultanee.

Per cure simultanee si intendono una precoce integrazione delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita.

Le cure simultanee trovano indicazione in ogni fase della malattia oncologica, e non solo quando metastatica, ossia quando l'obiettivo non è la guarigione, ma la garanzia della qualità della vita.

I malati da avviare ad un programma di cure simultanee rispondono ai seguenti criteri: tipologia delle terapie antitumorali (chirurgia, RT, terapia medica), presenza di quadri clinici complessi quali dolore, dispnea, trombosi dei grossi vasi, linfostasi con edema e trasudato, fratture scheletriche, malnutrizione, distress psicologico, necessità di ricevere cure continuative, comorbidità gravi.

Dal punto di vista organizzativo, viene programmata l'esecuzione, in regime ambulatoriale o in regime di ricovero, di una valutazione da parte degli Specialisti di riferimento all'interno del Dipartimento di Oncologia Clinica dell'AOUI, al fine di facilitare l'affiancamento delle terapie di supporto ai trattamenti etiologici e/o il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

La continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste (Hospice) deve essere garantita dal MMG e dalla rete territoriale delle cure palliative. Per una migliore gestione dei bisogni dei pazienti e delle relative famiglie in ambito territoriale possono anche essere coinvolte le Associazioni dei Malati, specie se convenzionate con l'AOUI.



L'adeguato supporto nutrizionale per via orale, enterale o parenterale (in relazione alla tipologia del malato, alle sue richieste e al trattamento previsto) viene garantito attivando precocemente l'intervento delle dietiste oppure programmando in regime di ricovero il posizionamento della gastro/digiunostomia o, anche ambulatorialmente, quello di un accesso venoso centrale (PORT A CATH o PICC).

Viene fornito supporto psico-oncologico soprattutto ai pazienti che presentano segni di ansia e depressione, difficoltà a comprendere prognosi, segni di conflitto con i familiari, scarsa compliance al trattamento, ma anche ai loro famigliari, attivando specifica richiesta alle UO/USD di riferimento.

Per i pazienti candidati a trattamento radioterapico $\pm$ chemioterapia concomitante, viene programmata una valutazione preliminare stomatologica (comprensiva di OPT e visita specialistica presso gli ambulatori di odontoiatria/chirurgia maxillo-faciale a Borgo Roma) al fine di stabilire l'eventuale necessità di bonifiche dentarie almeno 20 gg prima dell'avvio delle terapie mediche.

NOTA 20. TERAPIA MEDICA DELLA MALATTIA RICORRENTE/METASTATICA

In situazioni non più suscettibili di trattamenti con finalità curative viene impiegata la terapia medica con esclusive finalità palliative. Tuttavia, questa tipologia di trattamento va riservata a pazienti selezionati, con buon performance status, sintomatici e con aspettativa di vita adeguata.

In questi casi, la chemioterapia a base di sali di platino, 5-FU associata a cetuximab (regime "Extreme") rappresenta lo standard di prima linea nel trattamento dei carcinomi squamocellulari del testa-collo (non rinofaringe, non ghiandole salivari). Un possibile regime chemioterapico alternativo può comprendere Sali di platino e taxano in associazione a cetuximab.

Per i tumori del rinofaringe, invece, possono essere considerate le polichemioterapie a base di platino e gemcitabina (CDDP 80 mg/mq + gemcitabina 1000 mg/mq ogni 21 gg x massimo 6 cicli) o gemcitabina e vinorelbina, mentre nel caso dei tumori delle ghiandole salivari i regimi con platino, antraciclina e ciclofosfamide.

Per la II^a linea e successive, in casi selezionati, sono da considerarsi le monoterapie a base di metotrexate, taxani, gemcitabina, vinorelbina, mitoxantrone e fluoropirimidine.

Dall'agosto 2018, per i pazienti affetti da carcinoma squamoso ricorrente/metastatico del distretto testa-collo (non ghiandole salivari) in progressione entro 6 mesi ad una chemioterapia a base di platino è disponibile un trattamento immunoterapico con nivolumab (dose 240 mg tot ev ogni 14 gg). Tale trattamento ha dimostrato (studio Checkmate 141) di aumentare significativamente la sopravvivenza e il tasso di risposte rispetto alla chemioterapia convenzionale.

Politerapia

- Platino(cis/carbo)-fluorouracile-cetuximab (solo carcinomi squamosi)
- Platino(cis/carbo)-cetuximab (solo carcinomi squamosi)
- Platino(cis/carbo)-fluorouracile
- Platino(cis/carbo)-docetaxel/paclitaxel-cetuximab (solo carcinomi squamosi)
- Platino(cis/carbo)-docetaxel/paclitaxel
- gemcitabina-vinorelbina (solo rinofaringe)
- Platino(cis/carbo)-gemcitabina (solo rinofaringe)
- Platino(cis/carbo)-adriamicina-ciclofosfamide (solo ghiandole salivari)

Monoterapia

- Platino(cis/carbo)
- docetaxel/paclitaxel (escluso carcinoma adenoidecistico ghiandole salivari)
- fluoro uracile
- nivolumab
- gemcitabina
- methotrexate
- capecitabina
- vinorelbina
- mitoxantrone (solo ghiandole salivari)



NOTA 21. ULTERIORI PROVVEDIMENTI DELLA MALATTIA RICORRENTE/METASTATICA

- Chirurgia Palliativa su sedi secondarie. Per metastasi polmonari da ghiandole salivari consigliata exeresi se: assenza di infiltrazione pleurica, <6 lesioni anche bilaterali, intervallo libero ≥36 mesi
- Radioterapia palliativa
- Elettrochemioterapia
- Ipertermia
- Terapia deprivativa ormonale (soprattutto ghiandole salivari con istotipo “carcinoma duttale” e “adenocarcinoma NAS” previa valutazione stato recettoriale)
- Inserimento trials clinici

NOTA 22. RITRATTAMENTO RADIOTERAPICO NELLA MALATTIA RICORRENTE/METASTATICA

La re-irradiazione, con o senza chemioterapia, ha una probabilità di successo, in termini di sopravvivenza, che dipende da una appropriata selezione.

Importanti i fattori di selezione perché è prevedibile che la re-irradiazione si associ ad una non trascurabile tossicità:

- Intervallo libero: Recidiva in-field comparsa entro 6 mesi dalla precedente radioterapia: minore probabilità di risposta, maggiore probabilità di tossicità di grado elevato.
- Sede: in-field (95% del volume è compreso nell'isodose del 95%), marginal (il 20-95% del volume è compreso nell'isodose del 95%), out-field (meno del 20% del volume è compreso nell'isodose del 95%). Analizzare il volume trattato, la dose erogata alla regione in recidiva. Un geographic o marginal miss, anche con intervallo libero <1 anno, consente una maggior probabilità di successo, una riduzione del rischio di tossicità grave.

Il margine intorno alla recidiva circa 1 cm, ma può essere inferiore se in vicinanza di strutture critiche.

Poiché il 96% delle recidive dopo re-irradiazione è all'interno del volume di trattamento si utilizza la PET/ TC per meglio definire la sede e ridurre le recidive marginali e la tossicità.

Dose: Sono necessarie dosi ≥60 Gy. Per erogare dosi più elevate è suggerito un frazionamento atipico: 1.5-2 Gy x 2/die a settimane alterne.

Va sempre analizzato l'istogramma D/V degli Organi A Rischio (OAR) relativo al trattamento primario, considerata la dose accettabile in base all'intervallo di tempo intercorso dal primo trattamento, al volume dell'OAR incluso e da includere e la spettanza di vita del paziente.

Tecnica: VMAT o Tomotherapy. La tecnica stereotassica o SBRT ed altre tecniche di precisione con schemi ipofrazionati possono essere altresì consigliati come trattamento radioterapico di salvataggio e/o a scopo sintomatico e di controllo locale in casi selezionati (piccoli volumi di recidiva, sedi unifocali).

Associazione con Chemioterapia: può essere considerata, dal momento che migliora la risposta soprattutto in termini di controllo locale (50% a 3-4 anni); tuttavia aumenta la tossicità acuta (mucosite G3-G4 nel 70% dei casi, necrosi dei tessuti molli) e tardiva (Fibrosi 30-50%; osteonecrosi 5-16%; trisma 9-28%; rottura carotide 5%; mortalità iatrogena 5-8%).

In Sintesi:

- Se fattibile, la chirurgia è la prima scelta
- La re irradiazione è possibile ma la selezione è critica. Va presa in considerazione quando l'intervallo libero dal primo trattamento è superiore a 6 mesi
- La re irradiazione post-chirurgica è ragionevole in presenza di fattori di rischio elevato
- L'associazione con chemioterapia è più efficace, ma più tossica
- La tossicità è considerevole: fatale fino al 10% dei casi
- Considerare la dose di tolleranza degli OAR
- La tossicità grave aumenta significativamente in età > 80 anni
- Un paziente su due può manifestare tossicità G3/G4
- L'IMRT riduce l'incidenza di tossicità grave
- La necessità di re irradiare il collo rappresenta un fattore limitante
- La sopravvivenza a 2 anni è al massimo del 33% (con IMRT)

NOTA 23. TERAPIA PALLIATIVA

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) le cure palliative corrispondono a una condotta e a un trattamento che dovrebbero migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro parenti, in presenza di una malattia mortale. Questo si ottiene ricercando attivamente e precocemente, rilevando ripetutamente e trattando adeguatamente i dolori e i problemi fisici, psicosociali e spirituali.

Le Cure Palliative:

- leniscono dolori e altri disturbi opprimenti,
- sostengono il paziente nel restare attivo il più a lungo possibile,
- integrano aspetti psicologici e spirituali,
- affermano la vita e considerano la morte un processo normale, non vogliono né accelerare né ritardare la morte,
- sostengono i familiari nell'elaborazione della malattia del paziente e del proprio lutto,
- consistono in un lavoro di gruppo per rispondere al meglio alle esigenze dei pazienti e dei loro familiari,
- possono essere applicate precocemente nella malattia, in combinazione con le misure che tendono a prolungare la vita (chemio e radioterapia),
- comprendono anche la ricerca necessaria per capire e trattare al meglio i disturbi o le complicazioni cliniche.

Quindi le cure palliative comprendono il trattamento e il sostegno di persone affette da malattie in guaribili, potenzialmente letali e/o croniche progressive.

La loro azione si concentra sul periodo in cui la cura della malattia non è più ritenuta possibile e non costituisce più l'obiettivo primario. Ai pazienti è garantita fino alla morte una qualità di vita ottimale in rapporto alla loro situazione e le persone di riferimento vicine al paziente sono sostenute in modo adeguato. Le cure palliative prevengono sofferenze e complicazioni. Esse comprendono trattamenti medici, interventi infermieristici e sostegno psichico, sociale e spirituale e vengono somministrate, nel limite del possibile, nel luogo scelto dalla persona malata o in procinto di morire. La rete delle strutture di assistenza territoriali (ADI, Nuclei Palliativi, Hospice) garantisce la continuità del trattamento e del sostegno.

NOTA 24. FOLLOW-UP ONCOLOGICO

Al termine del trattamento chemioterapico, il paziente in risposta viene avviato a follow-up a giudizio clinico.

5. INDICATORI

Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare ha il compito di eseguire un monitoraggio periodico degli indicatori di seguito indicati:

5.1 Indicatori di attività

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	MONITORAGGIO	STANDARD DI RIFERIMENTO
Numero di prime visite	UOC Otorinolaringoiatria	Annuale	-
Numero di visite di follow-up	UOC Otorinolaringoiatria	Annuale	-
Proporzione di pazienti inseriti nel PDTA/anno rispetto ai pazienti eleggibili	UOC Otorinolaringoiatria	Annuale	>80%
Numero di interventi chirurgici a scopo curativo eseguiti/anno	UOC Otorinolaringoiatria	Annuale	>80
Numero di trattamenti radioterapici eseguiti/anno	UOC Radioterapia	Semestrale	>30
Numero di pazienti trattati in Oncologia Medica/anno	UOC Oncologia	Semestrale	>20

5.2 Indicatori di processo

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	MONITORAGGIO	STANDARD DI RIFERIMENTO
Proporzione di pazienti con effettuazione dell'intervento chirurgico entro 30 giorni dalla valutazione multidisciplinare	UOC Otorinolaringoiatria	Annuale	>80%
Proporzione di pazienti con inizio della radio(chemio) terapia adiuvante entro 60 gg dalla chirurgia	UOC Radioterapia	Annuale	>80%
Proporzione di pazienti con inizio della radio-chemioterapia entro 30 gg dalla valutazione multidisciplinare	UOC Radioterapia	Annuale	>80%
Proporzione di pazienti con inizio della radio(chemio) terapia con finalità radicali entro 30 gg dalla chemioterapia d'induzione	UOC Radioterapia	Annuale	>80%
Proporzione di relazioni emesse con le decisioni assunte dopo la valutazione multidisciplinare	UOC Otorinolaringoiatria	Annuale	≥90%

5.3 Indicatori di performance

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	MONITORAGGIO	STANDARD DI RIFERIMENTO
Percentuale di R+ dopo chirurgia radicale	UOC Otorinolaringoiatria	Annuale	<20%
Percentuale di pazienti che hanno interrotto/non completato il trattamento multimodale	UOC Oncologia	Semestrale	<20%
Percentuale di pazienti che completano il trattamento RT oltre il termine previsto	UOC Radioterapia	Semestrale	≤10%

5.4 Indicatori di esito

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	MONITORAGGIO	STANDARD DI RIFERIMENTO
Overall Survival (OS) a 5 anni	UOC Otorinolaringoiatria	Annuale	57%

6. ANALISI DEL RISCHIO

Per ogni fase del percorso, le Unità Operative coinvolte nel PDTA sono responsabili di individuare i momenti del percorso centrali per la gestione del rischio, nell'ottica della sicurezza del paziente e del personale coinvolto nel processo stesso.

Le Unità Operative coinvolte nel PDTA, se ritenuto opportuno, potranno predisporre:

- documenti a supporto delle attività siano a valenza prescrittiva (es. procedure e istruzioni operative, protocolli, etc.), siano documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.);
- eventi formativi e percorsi di informazione, formazione e addestramento, a beneficio degli operatori responsabili della corretta esecuzione dell'attività;
- eventuali percorsi di abilitazione e mantenimento delle abilitazioni conseguite, nel caso in cui la classe di rischio individuata renda necessario assicurare la competenza e l'abilità dell'operatore nella esecuzione dell'attività stessa e solo dopo valutazione positiva del percorso di qualificazione l'operatore viene abilitato all'esecuzione in autonomia di una specifica attività. Il percorso di abilitazione viene definito secondo le indicazioni contenute nella IA 05 - Rilevazione delle Competenze necessarie per Garantire la Qualità dei Processi e nelle relative Schede di Qualificazione - MA 05;
- indicatori.

Gli indicatori di esito potranno essere utilizzati anche per il monitoraggio del rischio clinico e il monitoraggio avverrà attraverso audit.

7. COMUNICAZIONE

Portale aziendale AOUI - documentazione qualità aziendale.



8. RIESAME E REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del PDTA aziendale sarà triennale e/o nel momento in cui emergano nuove evidenze scientifiche sull'argomento, un aggiornamento della normativa di riferimento, eventuali criticità etc. (ved. punto 2.1 Ambiti di applicazione).

9. SIGLE E DEFINIZIONI

AIOM: Associazione Italiana di Oncologia Medica

AIRTUM: Associazione Italiana Registro Tumori

CT: Chemioterapia

CUP: Centro Unico di Prenotazione

CVC: Catetere Venoso Centrale

DOI: Deep Of Invasion (profondità di invasione)

EBV: Epstein Barr Virus

ECE: Estensione Extracapsulare

EGDS: EsofagoGastroDuodenoScopia

FDG: Fluoro Desossi Glucosio

FNAC: Citologia da agoaspirato con ago sottile

GOM: Gruppo Oncologico Multidisciplinare

Gy: Gray

HPV: Human Papilloma Virus

NAS: Non Altrimenti Specificato

ORL: Otorinolaringoiatria

PDTA: Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali

PET: Tomografia a Emissione di Positroni

RM: Risonanza Magnetica

RT: Radioterapia

SSN: Sistema Sanitario Nazionale

TC o CT: Tomografia Computerizzata

TORS: Resezione Transorale Robotica

VM: Valutazione Multidisciplinare

VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy

10. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO E BIBLIOGRAFIA

La stesura del PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità, e di attualità. Inoltre si fa riferimento alle disposizioni legislative nazionali.

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) 2018 www.aiom.it
- Linee guida EHNS-ESMO-ESTRO 2010 www.esmo.org
- Linee guida National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Version 02.2018 www.nccn.org



- Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) www.siapec.it
- I conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee, AIOM 2013 www.aiom.it
- Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale per i tumori di testa e collo dell'Associazione Italiana di Oncologica Cervico Cefalica – AIOCC 2017. www.aiocc.it
- I numeri del cancro in Italia, rapporto AIOM/AIRTUM 2018 www.aiom.it
- Brierley et al. TNM Classification of Malignant Tumours. UICC, 8th Edition 2016
- Bonner J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncology* 2010;11:1 21-28.
- Pignon JP et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000, 355: 949–55.
- Pignon JP et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009, 92: 4–14.
- Bonner J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006, 354:567-78.
- Paccagnella A et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010; 21: 1515–1522.
- Vermorken J et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer *N Engl J Med* 2007, 357:1695-704.
- Marshall R, Posner M et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2007, 357:1705-15.
- Cooper JS et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Dec 1;84(5):1198-205.
- Bernier J et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:1945-52;
- Cooper et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2004, 350:1937-44
- Robert L. Ferris et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; 375:1856-1867
- Friedland PL et al. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *British J of Cancer* (2011) 104, 1246-1248
- Metanalisi:
 - MARCH: Bourhis *Lancet* 2006, Lucas B, *Lancet Oncol* 2017
 - MACH NC: Pignon JP, *Radiother Oncol* 2009 e Blanchard *Radiother Oncol* 2011
- Studi di fase III:
 - EORTC (Cooper et al, *N Eng J MEd* 2004, 350:1937-44),
 - RTOG (Bernier J, Postoperative irradiation with or without concomitant....*NEJM* 2004, 350:1945-52)
 - ARO96-3 (Fietkau et al, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006)