



## **I TUMORI DEL CAVO ORALE : PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO**

### **Gruppo di Studio tumori della testa e del collo**

**Coordinatori:** Mario Airoidi, Franco Pierfrancesca, Paolo Pisani

### **Comitato Estensore**

Maria Enrica Amasio, Riccardo Vergano, Alessandro Pagliassotto, Claudio Caldarelli, Giorgio Vellani, Silvia Ferrario, Livia Bugni, Giorgio Merlino, Adolfo Prochet, Paola Bortolin, Andrea Pezzana, Michela Zanardi, Biroli Antonella

### **Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento**

Averono Gianluca, Beatrice Fabio, Berretta Laura, Blengio Fulvia, Bugni Livia, Crosetti Erika, De Stefani Antonella, Delmastro Elena, Denaro Nerina, Dosdegani Riccardo, Ferrario Silvia, Ferrero Vittorio, Franco Pierfrancesco, Galizia Danilo, Garzaro Massimiliano, Gaspari Fabio, Giacalone Angela, Golisano Graziella, Gorzegno Gabriella, Guglielmetti Ruggero, Lerda Walter, Magnano Mauro, Maioli Paolo, Migazzo Elena, Moretto Francesco, Nassisi Daniela, Pagano Marco, Pazzia Toni, Pisani Carla, Riva Fabrizio, Rondonotti David, Rosmino Claudia Maria, Russo Lucianna Maria, Sacchetti Gian Mauro, Scotti Antonio, Sorrentino Raffaele, Spada Maria Cristina, Sponghini Andrea Pietro, Vergano Riccardo, Verna Roberta

Nel mondo i tumori del cavo orale, insieme a quelli della laringe e della faringe, rappresentano il 10 per cento circa di tutte le neoplasie maligne negli uomini e il 4 per cento nelle donne.

L'incidenza di queste neoplasie è maggiore negli uomini rispetto alle donne, sebbene il rapporto si stia modificando per l'aumento del consumo di alcool e tabacco da parte del sesso femminile .

Principalmente interessati gli individui tra la V-VI decade di vita, sebbene negli ultimi anni sia drammaticamente aumentata l'incidenza del tumore nella popolazione al di sotto dei 60 anni.

In Italia ogni anno vengono diagnosticati circa 4.500 casi di tumori del cavo orale, le sottosedì più colpite sono il labbro inferiore, la lingua ed il pavimento orale.

Il tumore del cavo orale, se riconosciuto in fase precoce, può essere curato con successo, con elevate percentuali di guarigione. I ritardi diagnostici dipendono in genere da una sottovalutazione dei sintomi spesso dovuta a una conoscenza insufficiente di questo tumore, confondendolo spesso con malattie più frequenti ma meno gravi.

I principali fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, il consumo di alcol (spesso associati con effetto moltiplicatore del rischio) e inoltre gli effetti di traumi della superficie interna della bocca come, per esempio, l'errato posizionamento di protesi dentarie.

Altre cause favorenti possono essere la scarsa igiene orale e la masticazione di tabacco.

Per quanto riguarda il tumore del labbro, possibili fattori favorenti sono l'esposizione al sole e l'uso della pipa. Ruolo molto importante ha la prevenzione, soprattutto in caso di stili di vita a rischio.

Il consiglio è adottare uno stile di vita salutare, non fumare, non consumare tabacco in alcuna forma e limitare l'alcol.

Importante non sottovalutare eventuali lesioni della bocca solo perché piccole o indolori, particolare attenzione va prestata alle lesioni precancerose (leucoplachie, eritroplasie, lichen, fibrosi sottomucose). Un altro segnale di allarme può essere dato da eventuali impedimenti a una corretta masticazione.

Il cavo orale è suddiviso nelle seguenti **sottosedì** :

- labbro inferiore e superiore (prolabio, superficie esterna cutanea, superficie interna mucosa)
- commessura labiale
- gengiva inferiore e superiore (bordi alveolari)
- pavimento orale anteriore e laterale
- lingua mobile (2/3 anteriori): superficie dorsale, superficie ventrale, bordi e apice
- guance (mucosa genienna)
- trigono retro-molare
- palato duro.

### **Gruppo multidisciplinare (GIC)**

Il trattamento dei tumori del cavo orale, come tutte le neoplasie del distretto testa-collo, viene affrontato e gestito in collaborazione con tutte le figure professionali che rivestono un ruolo nella fase di diagnosi e terapia (componenti permanenti ed estemporanei del gruppo multidisciplinare).

Il GIC gestisce il paziente nelle varie fasi del percorso (pianificazione e condotta della strategia terapeutica sulla base degli esami diagnostici, pianificazione della terapia di supporto, follow-up e programma riabilitativo tenendo conto del contesto medico/sociale).

### **FASE DIAGNOSTICA**

**Obiettività clinica** : l'esame obiettivo è il primo step diagnostico, con ispezione e palpazione del cavo orale e della lingua (associati ad endoscopia faringolaringea per l'esclusione di tumori sincroni). Palpazione del collo per valutare numero e livello di eventuali adenopatie.

La valutazione clinica iniziale del paziente è un momento centrale nel processo diagnostico poiché in tale sede si determina in linea di massima il rischio oncologico e si definiscono tempi e modalità del successivo percorso di stadiazione (esami radiologici, biopsia, ulteriori esami in previsione del trattamento ipotizzato).

**Anamnesi** : data insorgenza della patologia, pregresse procedure diagnostiche o terapeutiche; pregresse neoplasie o precancerosi e loro sede; pregressi traumatismi dentari e cattiva igiene orale; valutazione abitudini voluttuarie (soprattutto fumo, fumatori di pipa, masticatori di tabacco e alcool); eventuali esposizioni professionali a sostanze potenzialmente nocive; valutazione condizioni generali del paziente riportando il Performance Status secondo classificazione di Karnofsky.

#### **Diagnostica per immagini**

Le indagini radiologiche e di medicina nucleare indicate nella diagnosi e stadiazione delle neoplasie del cavo orale possono essere :

- ecografia
- Rx mandibola e ortopantomografia
- tomografia computerizzata (TC)
- risonanza magnetica (RM)
- 18F FDG PET, PET/TC

TC e RM permettono di valutare l'estensione locale del tumore primitivo e lo staging linfonodale.

Risonanza magnetica: è da considerarsi esame di prima scelta per la migliore risoluzione di contrasto e per la minore suscettibilità ad artefatti da protesi od impianti dentari. Consente in particolare una valutazione più precisa della estensione di malattia nei tessuti molli e dello spessore di infiltrazione in profondità, è maggiormente sensibile nel riconoscere la presenza e il grado di invasione muscolare e di diffusione perineurale della malattia.

Tomografia computerizzata: indagine diagnostica alternativa se la RM non è disponibile o è controindicata.

Non esiste chiara evidenza scientifica della superiorità di una delle due metodiche per quanto riguarda la valutazione della presenza e grado di infiltrazione ossea. In linea generale la TC è considerata più accurata nella valutazione della presenza di erosione della corticale ossea mentre la RM è più sensibile nella valutazione della presenza ed estensione di coinvolgimento dell'osso midollare.

La TC del torace è consigliata nei pazienti forti fumatori e/o in stadio clinico iniziale per la ricerca di seconda primitività neoplastica in considerazione dell'elevato rischio correlato al fumo di sigaretta.

PET total body: indicata per la stadiazione a distanza nei pazienti in stadio clinico localmente avanzato (stadio III e IV) per la maggiore sensibilità della 18F FDG PET/TC nella diagnosi di metastasi a distanza e tumori sincroni.

L'ecografia, eventualmente associata all'agoaspirato (FNAB), è utile nella corretta stadiazione linfonodale prima del trattamento.

## **ANATOMIA PATOLOGICA**

La diagnosi istologica della neoplasia è fondamentale per l'impostazione del piano terapeutico e per l'inquadramento prognostico del paziente.

Il prelievo bioptico per esame istologico è preferibile all'esame citologico per tutte le lesioni mucose di sospetta natura neoplastica epiteliale.

Il campione bioptico deve essere di dimensioni sufficienti per la diagnosi. Se possibile, i campioni dovrebbero essere prelevati sia dal centro che dalla periferia della lesione, evitando le aree macroscopicamente necrotiche.

Per determinare la presenza di invasione, lo spessore minimo non dovrebbe essere inferiore a 3 mm. Nelle lesioni macroscopicamente verrucose, è necessario che il prelievo comprenda il tessuto connettivo sottomucoso.

Requisiti specifici per il campionamento delle neoplasie del cavo orale: i prelievi devono documentare le strutture ossee, ghiandole salivari e lembi cutanei eventualmente presenti nel campione, con relativi margini.

Requisiti specifici per la refertazione dei campioni chirurgici di neoplasie del cavo orale:

- descrizione del tipo di intervento
- diametro massimo
- profondità massima di infiltrazione in millimetri a partire dalla superficie mucosa
- pattern di invasione
- presenza di crescita tumorale a distanza superiore a 1 mm dalla massa tumorale
- invasione vascolare
- invasione perineurale all'esterno del fronte di invasione della neoplasia
- invasione dell'osso e tipo di invasione (erosione corticale o infiltrazione del tessuto midollare)
- stato dei margini, sede e livello di eventuale interessamento
- distanza minima in mm dai margini mucosi e profondi (su sezione istologica)
- stato dei margini ossei (in caso di invasione ossea)
- presenza di focolai di neoplasia intraepiteliale, con relativo grading e distanza dai margini
- caratteristiche istopatologiche di rilevanza prognostica non essenziale (pattern di crescita macroscopico, tipo ed intensità dell'infiltrato infiammatorio, risposta a precedente terapia).

Classificazione istopatologica dei tumori del cavo orale e della lingua mobile sec WHO

Classification of Head and Neck Tumors, 4th edition (2017)

1) Tumori epiteliali e lesioni

Carcinoma squamoso

Displasia epiteliale orale

- Basso grado
- Alto grado

Leucoplachia verrucoso-proliferativa

## 2) Papillomi

Papilloma squamoso

Condiloma acuminato

Verruca volgare

Iperplasia epiteliale multifocale

## 3) Tumori ad istogenesi incerta

Epulide congenita a cellule granulari

Tumore ectomesenchimale condromixoide

## 4) Tessuti molli e tumori neurali

Tumore a cellule granulose

Rabdomioma

Linfangioma

Emangioma

Schwannoma

Neurofibroma

Sarcoma di Kaposi

Sarcoma miofibroblastico

## 5) Melanoma della mucosa orale

## 6) Tumori tipo ghiandole salivari

Carcinoma mucoepidermoide

Adenoma pleomorfo

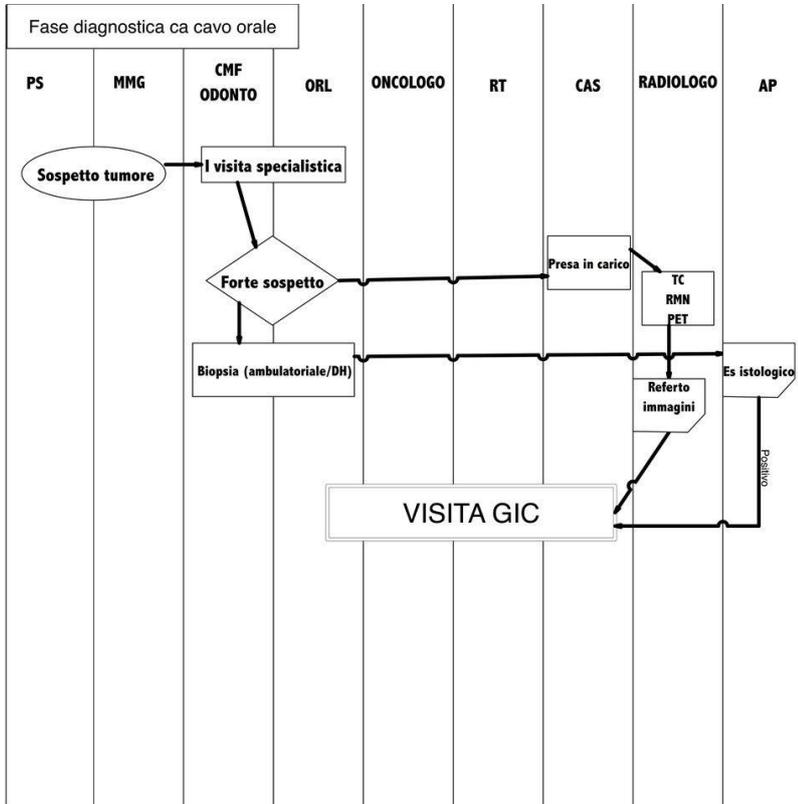
## 7) Tumori ematolinfoidi

Disordine linfoproliferativo a cellule T CD30+

Linfoma plasmablastico

Istiocitosi a cellule di Langerhans

Sarcoma mieloide extramidollare.



## CARCINOMI DEL CAVO ORALE

TNM 8° EDIZIONE													
<p><b>Tis</b> Carcinoma in situ.  <b>T1</b> Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm e profondità di invasione ≤ 5 mm  <b>T2</b> Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm e profondità di invasione &gt; 5 mm e ≤ 10 mm o tumore la cui dimensione massima è superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm e la profondità di invasione è ≤ 10 mm  <b>T3</b> Tumore la cui dimensione massima è superiore a 4 cm o tumore con profondità di invasione &gt; 10 mm.  <b>T4a</b> (Labbra) Tumore che invade l'osso corticale, il nervo alveolare inferiore, la pelvi orale o la cute. (Cavo orale) Tumore esteso alle strutture adiacenti (ad es. osso corticale di mandibola o mascellare), muscoli estrinseci della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), seno mascellare, cute)  <b>T4b</b> Tumore che invade lo spazio masticatorio o le lamine pterigoidee o la base cranica o che ingloba l'arteria carotide interna.</p>	<p><b>N0</b> Assenza di metastasi linfonodali regional.  <b>N1</b> Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE -.  <b>N2a</b> Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -.  <b>N2b</b> Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima &gt; 6 cm ENE -.  <b>N2c</b> Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima &gt; 6 cm ENE -  <b>N3a</b> Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima &gt; 6 cm ENE -  <b>N3b</b> Metastasi in qualsiasi linfonodo ENE +</p> <p><b>pN0</b> Assenza di metastasi linfonodali regionali  <b>pN1</b> Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE -  <b>pN2a</b> Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -  <b>pN2b</b> Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima &gt; 6 cm ENE -  <b>pN2c</b> Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima &gt; 6 cm ENE -  <b>pN3a</b> Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima &gt; 6 cm ENE -  <b>pN3b</b> metastasi in un linfonodo &gt; 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +</p>												
Stadiazione													
<table border="0"> <tr><td>Stadio I:</td><td>T1 N0</td></tr> <tr><td>Stadio II:</td><td>T2 N0</td></tr> <tr><td>Stadio III:</td><td>T3 N0, T1-3 N1</td></tr> <tr><td>Stadio IVA:</td><td>T4a N0-1, T1-4a N2</td></tr> <tr><td>Stadio IVB:</td><td>T4b ogni N, ogni T N3</td></tr> <tr><td>Stadio IVC:</td><td>ogni T, ogni N, M1</td></tr> </table>	Stadio I:	T1 N0	Stadio II:	T2 N0	Stadio III:	T3 N0, T1-3 N1	Stadio IVA:	T4a N0-1, T1-4a N2	Stadio IVB:	T4b ogni N, ogni T N3	Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1	
Stadio I:	T1 N0												
Stadio II:	T2 N0												
Stadio III:	T3 N0, T1-3 N1												
Stadio IVA:	T4a N0-1, T1-4a N2												
Stadio IVB:	T4b ogni N, ogni T N3												
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1												

**Nota:** L'invasione dell'osso alveolare o palatino da parte di una neoplasia gengivale non è sufficiente a classificare un tumore come T4. La presenza di infiltrazione cutanea o delle parti molli, con fissità linfonodale, infiltrazione muscolare o delle strutture adiacenti o segni clinici di infiltrazione del nervo è classificata come ENE + clinico

## FASE TERAPEUTICA

### CHIRURGIA

La presenza di numerose sottosedì, strutturalmente diverse e con peculiarità specifiche, determina una variabilità dei sintomi di presentazione e rende complesso il trattamento chirurgico dei tumori di questo distretto.

I tumori di lingua/pavimento orale e guancia si possono presentare come lesioni rilevate/vegetanti o ulcerate/infiltranti, solitamente facilmente sanguinanti; la palpazione è di fondamentale importanza per stimare l'estensione della neoplasia in profondità, parametro che ha assunto una notevole rilevanza nella classificazione TNM 8 Edizione .

Di solito il pattern infiltrativo è associato ad intenso dolore e dolorabilità; analogamente, è importante ricercare segni di deficit del nervo ipoglosso.

Tumori che originano in prossimità delle arcate dentarie possono manifestarsi tramite dolore o instabilità degli elementi dentari; la presenza di parestesie a livello dell'emiarcata dentaria o dell'emilabbro inferiori è suggestiva per infiltrazione del nervo alveolare inferiore.

La stadiazione, la sottosede e soprattutto la profondità di invasione dettano l'approccio chirurgico, le modalità di resezione e quelle ricostruttive.

### **Principi fondamentali della chirurgia oncologica:**

- asportazione del tumore con margini di resezione in tessuto sano e adeguata distanza dal limite macroscopico della malattia (preferibile l'asportazione in monoblocco, affinché durante la resezione la massa neoplastica sia sempre circondata da una cuffia di tessuto sano di adeguato spessore).
- adeguatezza dell'asportazione non deve rispondere unicamente ad un parametro "geometrico" di distanza dal margine tumorale, ma anche a criteri "anatomici" e "biologici". Infatti, è importante rimuovere (o verificare tramite esami istologici al congelatore) le possibili vie di fuga del tumore, che dipendono essenzialmente dall'anatomia del distretto interessato. Inoltre, l'entità e la modalità della resezione devono essere modulati in base al pattern di crescita preventivabile dall'istologia del tumore.
- verifica intraoperatoria dei margini di resezione tramite esame istologico estemporaneo
- importanza della fase ricostruttiva/riabilitativa dell'intervento (vanno assicurati con la fase demolitiva i criteri di radicalità oncologica ma è molto importante una progettazione preoperatoria approfondita della fase ricostruttiva).

Varie opzioni ricostruttive sono disponibili, di differente complessità e con diverse indicazioni: protesi otturatorie, lembi pedunculati e rivascolarizzati.

La scelta tra di esse deve rappresentare il compromesso ottimale tra riabilitazione estetico-funzionale e complessità chirurgica, valutando sempre con attenzione le condizioni cliniche, le aspettative e le motivazioni del paziente stesso.

- importanza della profilassi antibiotica perioperatoria per la riduzione dell'incidenza di infezione del sito chirurgico.

#### TRATTAMENTO DEL TUMORE PRIMITIVO : RACCOMANDAZIONI

- 1) accurata definizione di estensione superficiale e profonda del tumore
- 2) valutazione odontoiatrica pre-operatoria per ottimizzare l'igiene del cavo orale e valutare la necessità di trattamenti specifici prima o durante l'intervento chirurgico stesso
- 3) definire il grado di interessamento dell'osso nelle lesioni che sono a contatto con la mandibola o il mascellare
- 4) la resezione del tumore primitivo va effettuata mantenendo un margine di 1-1.5 cm attorno al tumore. La stima dei margini del tumore tiene conto dell'obiettività intraoperatoria, del reperto palpatorio e del dato radiologico
- 5) nei tumori della lingua, quando la profondità dell'infiltrazione supera i 10 mm è consigliabile eseguire una resezione compartimentale (emiglossopelvectomia) con ricostruzione tramite lembi. In questi casi si raccomanda di utilizzare una tecnica pull-through ed evitare una mandibulotomia/labiotomia, al fine di eliminare la rilevante morbidità ad esse associata
- 6) in caso di infiltrazione mandibolare è indicata l'esecuzione di una mandibulectomia (marginale in caso di interessamento della sola corticale, segmentaria in caso di coinvolgimento della midollare). In caso di infiltrazione del palato duro o processo alveolare del mascellare, è indicata una maxillectomia inferiore
- 7) l'esecuzione di una tracheotomia va valutata nei casi in cui si effettua una ricostruzione. La cannula tracheale va mantenuta cuffiata nelle prime 24 ore. Successivamente se ne può progressivamente ridurre il calibro e, solitamente, in 6-8 giornata può essere rimossa (in genere alla ripresa dell'alimentazione per os).
- 8) la ripresa dell'alimentazione per os avviene con il supporto logopedico in un tempo variabile, in relazione allo stadio clinico, all'estensione della resezione e all'andamento clinico post operatorio.

#### TRATTAMENTO DEL TUMORE PRIMITIVO : INDICAZIONI

##### **cT1-cT2 N0 : chirurgia di T +/- N**

- nessun fattore di rischio (invasione perineurale, embolismo endo-vasale, N+ ) : follow up
- pN1 senza fattori di rischio : radioterapia opzionale
- margini positivi : radicalizzazione chirurgica, chemio-radioterapia o radioterapia

- diffusione linfonodale extracapsulare : chemio-radioterapia
- altri fattori di rischio : radioterapia

**cT1-cT2 N0 : trattamenti alternativi se controindicazione o rifiuto della chirurgia**

- brachiterapia (T1)
- radioterapia esterna +/- brachiterapia
- radioterapia esterna
- chemioterapia

**cT3 N0 / cT1-3, N1-3 / cT4a, N0-3 : chirurgia di T ed N (omolaterale o bilaterale)**

- margini positivi e/o diffusione extracapsulare : chemio-radioterapia
- radicalizzazione chirurgica se margini positivi + radioterapia
- altri fattori di rischio (invasione perineurale, embolismo endo-vasale, pT3-4, pN2-3 e interessamento livelli IV e V) : radioterapia

**cT4b non resecabili, qualsiasi N / N non operabili : chemio-radioterapia o radioterapia esclusiva, terapia palliativa.**

TRATTAMENTO DEL COLLO : RACCOMANDAZIONI

- 1) cN0: indicato uno svuotamento linfonodale elettivo (livelli I-III oppure I-IV per T della lingua) se la profondità di infiltrazione è maggiore di 4 mm. Per tumori con profondità di infiltrazione compresa tra 2 e 4 mm la scelta dipende dalla sede e dalle caratteristiche istopatologiche del tumore (anche nei pazienti a basso rischio una politica di vigile attesa deve essere proposta solo quando è ragionevole attendersi un'adeguata compliance del paziente ad uno stretto schema di follow-up). Linfonodo sentinella.
- 2) nel caso sia necessario accedere a vasi del collo a fini ricostruttivi, uno svuotamento elettivo è sempre indicato.
- 3) nel caso di lesione mediana o che oltrepassi la linea mediana, lo svuotamento elettivo deve essere seguito bilateralmente.
- 4) in presenza di metastasi linfonodali clinicamente evidenti (cN+), è indicato uno svuotamento radicale/radicale modificato (livelli I-V).

### TRATTAMENTO DEL COLLO : INDICAZIONI (SECONDO LINEE GUIDA AIOM)

cN0: il trattamento del collo clinicamente negativo dipende da vari fattori, quali la sede del tumore primitivo, la profondità di infiltrazione (>3-4 mm), la possibilità di uno stretto controllo clinico (anche mensile/bimestrale nel primo/secondo anno dalla diagnosi) e la modalità terapeutica utilizzata per trattare il tumore primitivo.

In particolare può non essere effettuato alcun trattamento del collo, a condizione che sia possibile uno stretto controllo clinico ed in assenza di fattori di rischio all'esame istologico nei casi resecati, nelle seguenti situazioni : T1-T2 del labbro, della gengiva superiore e del palato duro; T1 della gengiva inferiore, del pavimento orale e della lingua.

Dove si prevede un rischio di micrometastasi linfonodali > del 20%, s'impone invece il trattamento precauzionale del collo (I, II, e III livello in tutti i casi, anche IV livello per i tumori della porzione posteriore del corpo linguale). Tale rischio è correlato alla entità della infiltrazione della muscolatura linguale, il cut off è generalmente posto tra i 3 ed i 4 mm di infiltrazione.

La chirurgia (svuotamento funzionale o selettivo dei livelli I-III) è generalmente preferita alla RT a meno che non si tratti di un T operato con fattori di rischio o di un pregresso trattamento BRT. Nel primo caso la RT esterna dovrà comprendere anche il T.

La tecnica della biopsia del linfonodo sentinella si è evoluta diventando una metodica sempre più affidabile per l'accurata determinazione dello stato linfonodale in pazienti con stadi iniziali di (cT1-T2; cN0).

cN+: in presenza di adenopatie si impone un trattamento curativo del collo, comprendendo generalmente i livelli I-V in rapporto alla sede del tumore primitivo (se le metastasi sono ai livelli I-II lo svuotamento del livello V può essere evitato).

Se il T è operabile in monoblocco con N (con asportazione del tratto T-N potenziale sede di micrometastasi) può essere impiegata la chirurgia, svuotamento radicale o radicale modificato in considerazione della sede di malattia e dell'entità delle stazioni linfonodali interessate, eventualmente seguita da RT esclusiva, oppure da radiochemioterapia concomitante.

### OPZIONI DI CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA

Gli obiettivi della ricostruzione conseguente a chirurgia demolitiva del cavo orale sono:

- copertura delle perdite di sostanza e creazione di una cavità orale competente e continente
- ricostruzione ossea e dentale
- recupero della funzionalità deglutitoria, fonatoria e masticatoria
- recupero morfoestetico accettabile.

Le tecniche ricostruttive possono avvalersi di svariate metodiche: lembi di vicinanza, lembi peduncolati, lembi liberi o microchirurgici. La scelta tra le diverse metodiche dipende dalla sede della lesione, dall'entità della resezione oncologica e dalle condizioni locali e generali del paziente.

A seconda della sede anatomica è possibile avvalersi di diversi tessuti prelevati da altrettante aree donatrici, al fine di ottenere una ricostruzione morfologicamente e funzionalmente adeguata. È importante discutere con il paziente vantaggi e rischi di ciascuna opzione e cercare di calibrare la complessità della ricostruzione in base alle esigenze e motivazioni del paziente stesso.

Labbra: lembi locali (rotazione, avanzamento), lembo antibrachiale radiale, lembo di muscolo gracile.

Lingua: lembi locali (lembo miomucoso dell'arteria facciale, lembo sottomentoniero), lembi microchirurgici (lembo antibrachiale radiale, lembo anterolaterale di coscia, lembo perforante dell'arteria surale mediale), lembi peduncolati (lembo di muscolo gran pettorale, lembo fasciocutaneo deltopettorale).

Se coinvolto osso mandibolare: lembo osteocutaneo di perone con eventuale componente muscolare del muscolo soleo, lembo osteocutaneo antibrachiale radiale, lembo osteomiocutaneo di cresta iliaca.

Pavimento bocca e cresta alveolare: lembo miomucoso dell'arteria facciale e lembo sottomentoniero (difetti poco estesi), lembo antibrachiale radiale o lembo anterolaterale di coscia (difetti maggiori).

Nella ricostruzione mandibolare: lembo osteocutaneo di perone, lembo osteocutaneo di cresta iliaca, lembo osteocutaneo di scapola.

## **RADIOTERAPIA**

La chirurgia e la radioterapia rappresentano le due modalità terapeutiche locoregionali principali nel trattamento dei tumori del cavo orale e possono essere utilizzate in alternativa (es. brachiterapia negli stadi iniziali) o in associazione (radioterapia postoperatoria).

Il trattamento radiante esclusivo trova indicazione negli stadi iniziali di neoplasie del labbro (T1, T2, brachiterapia) o negli stadi localmente avanzati non candidabili a chirurgia per estensione di malattia o per controindicazione a chirurgia per comorbidità; può anche essere presa in considerazione come alternativa in caso di rifiuto del paziente dell'opzione chirurgica.

Nel setting curativo la dose di radioterapia standard è di 70 Gy, con frazionamento convenzionale (2 Gy/fr.).

La radioterapia adiuvante postoperatoria trova indicazione in caso di malattia ad alto rischio di recidiva locoregionale; i criteri di inclusione per proporre un trattamento adiuvante sono:

- disseminazione linfonodale multipla (>pN1)
- interessamento di singolo linfonodo con rottura capsulare
- margini di exeresi "close"
- "residual disease"

Criteri minori d'inclusione sono:

- localizzazioni linfonodali atipiche ("skip metastasis")
- invasione perineurale
- invasione linfovaskolare

L'associazione alla RT della chemioterapia (in genere cisplatino) viene in genere considerata in caso di interessamento dei margini chirurgici o di extracapsularietà linfonodale. Nel setting adiuvante le dosi variano tra 60-66 Gy, con frazionamento convenzionale (2 Gy/fr.).

## **CHEMIOTERAPIA**

Con il presupposto che la chirurgia e la radioterapia sono da considerarsi i trattamenti standard, la chemioterapia nel trattamento delle neoplasie del cavo orale trova indicazione negli stadi più avanzati, in particolare negli stadi T3-T4, in associazione alla radioterapia (CT/RT concomitanti), quando la chirurgia non sia attuabile, oppure in fase adiuvante, in caso di presenza di fattori rischio maggiori.

Il Cetuximab, invece, non trova spazio, in quanto l'unico studio che paragonava l'associazione alla RT versus la RT esclusiva, non contemplava tale distretto .

Due studi randomizzati, che hanno analizzato il ruolo della chemioterapia di induzione nel setting delle neoplasie localmente avanzate e operabili, non hanno evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla chirurgia upfront, se non per i pazienti cN2, per cui nell'analisi per sottogruppi si è avuto un vantaggio nella OS.

Attualmente, comunque, anche per questo sottogruppo di pazienti, la chemioterapia pre-operatoria ha un ruolo/raccomandazione solo nell'ambito di studi clinici.

- cT1-2, N0: CT/RT adiuvante se margini positivi (prima scelta: radicalizzazione) o diffusione nodale extracapsulare (prima scelta).
- cT3, N0 opp. CT1-3, N1-3 opp. CT4a, N0-3 : CT/RT per margini positivi o diffusione nodale extracapsulare (prima scelta).
- cT4b non resecabili, qualsiasi N opp. N non operabili : CT/RT versus CT/RT alternante; studi clinici.

#### *Farmaci:*

Il farmaco "standard" nelle neoplasie del distretto cervico-faciale è il cisplatino, utilizzato in associazione alla radioterapia, con diverse modalità di integrazione (in mono-terapia o in combinazione): CT/RT concomitanti/alternate o sequenziali (CT --> RT opp. CT seguita da CT+RT).

#### *Malattia localmente avanzata (stadi III-IV):*

I maggiori risultati in termini di controllo locale e di sopravvivenza si sono ottenuti con il regime chemio-radioterapico concomitante, come risulta dalla metanalisi del MACH-NC e dal suo aggiornamento.

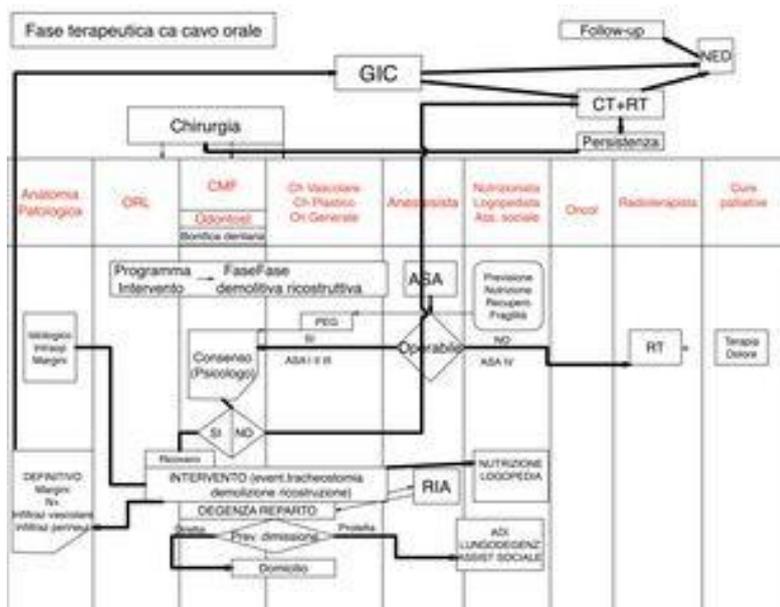
Essendo gravato da maggiori tossicità acute e croniche, tale trattamento deve essere considerato per pazienti con buon PS iniziale, e, per soggetti con > 70 anni, solo in casi ben selezionati.

Restano ancora questioni aperte il tipo di chemioterapia concomitante alla RT (mono verso poli-CT), il numero di cicli (di solito 3 cicli se RT con frazionamento standard, 2 cicli con frazionamento accelerato della RT); l'equivalenza fra la schedula tri-settimanale (cisplatino 100 mg/mq) e quella settimanale di somministrazione del cisplatino (30 0 40 mg/mq).

In particolare riguardo l'ultimo quesito, i due studi di non inferiorità riportati all'ASCO 2017 non hanno, infatti, chiarito definitivamente la questione, essendo "gravati" da alcuni difetti (follow-up non adeguato, dose di cisplatino nella schedula settimanale sub-ottimale, potenza statistica non adeguata) .

*Trattamento adiuvante (stadi III-IV MO operati):*

CT/RT con cisplatino in mono-terapia (utilizzo più consolidato nella pratica clinica) o in combinazione (cisplatino + 5-fluorouracile) analizzata in 3 studi di fase III .



## TERAPIA DI SUPPORTO

**ODONTOSTOMATOLOGIA:** visita preventiva del paziente candidato a trattamento radiante, per mantenere alta l'igiene del cavo orale e valutare la necessità di bonifica dentaria (richiesta ortopantomica); supporto in corso di trattamento radiante e controlli regolari fino a 2 anni dal termine della radioterapia per monitorare le eventuali complicanze correlate alle terapie (xerostomia e iposcialia).

## **VALUTAZIONE NUTRIZIONALE**

Valutazione nutrizionale preliminare a cura di medico dietologo e dietista, da effettuare almeno 7-10 giorni prima dell'intervento

La valutazione nutrizionale prevede:

- visita medica
- anamnesi alimentare tramite recall 24 ore
- raccolta dati antropometrici
- visione esami ematochimici (\*)
- stima dei fabbisogni calorico-proteici
- proposta piano terapeutico nutrizionale con eventuale indicazione al posizionamento PEG.

Durante il ricovero la Nutrizione Clinica pianifica l'intervento nutrizionale secondo il tipo di chirurgia effettuata.

Vengono valutate la ripresa dell'alimentazione spontanea per os, l'eventuale necessità di supplementi nutrizionali orali o di avvio di nutrizione enterale con posizionamento di un accesso idoneo (SNG, PEG, gastrostomia chirurgica, digiunostomia).

Valutazione post ricovero: la Nutrizione Clinica prende in carico ambulatoriale i pazienti a rischio nutrizionale, con prescrizione domiciliare di supplementi nutrizionali o nutrizione enterale.

Nel caso in cui si renda necessaria la prosecuzione della nutrizione enterale a domicilio verranno effettuati:

- training al care giver per la gestione della nutrizione
- prescrizione per la fornitura dei presidi a domicilio
- follow up nutrizionale secondo modalità interne al servizio.

## **INTERVENTI RIABILITATIVI**

Il trattamento chirurgico e/o radioterapico del tumore del cavo orale può comportare conseguenze a livello delle funzioni orali della articolazione della parola e della deglutizione.

La qualità ed entità delle disfunzioni che ne conseguono è in relazione alla tipologia, sede ed entità del danno anatomico nel singolo soggetto, la cui presa in carico dipende dalle condizioni individuali.

Il percorso prevede l'avvio della presa in carico riabilitativa tramite richiesta di visita fisiatrica da parte dello specialista ORL.

La presa in carico avviene già durante la fase di degenza postchirurgica, quando necessario può iniziare o proseguire anche in fasi successive in regime ambulatoriale.

La valutazione del paziente prevede la visita fisiatrica per l'inquadramento del paziente, delle disfunzioni e per la stesura del progetto riabilitativo individuale, la valutazione logopedica per la stesura e svolgimento dei programmi riabilitativi.

L'inquadramento dei disturbi della deglutizione si svolge attraverso la anamnesi specifica, la valutazione obiettiva, l'eventuale completamento con l'utilizzo delle fibre ottiche, in valutazione congiunta ORL/Fisiatra/Logopedista, l'eventuale utilizzo delle metodiche per immagini, in particolare della videofluorografia per lo studio della deglutizione.

L'inquadramento mira a fornire le basi sulla efficacia della deglutizione sia per le secrezioni che per le diverse consistenze alimentari e a definire quali aspetti risultino deficitari o disfunzionali. A seconda delle situazioni l'intervento riabilitativo è costituito dall'utilizzo di esercizi mirati e/o di strumenti compensativi quali la variazioni delle consistenze o posture facilitatorie o manovre. Al termine l'efficacia dell'intervento può essere ulteriormente testata clinicamente, in FO o con l'uso della VFG.

L'inquadramento dei disturbi della parola si basa sulla obiettività e sulla valutazione dell'impatto degli stessi sulla qualità di vita, anche mediante l'utilizzo di questionari. Il trattamento si avvale di esercizi per il recupero della motilità delle diverse componenti coinvolte nella articolazione della parola, ed è mirato al miglioramento della intelleggibilità, alla riduzione della affaticabilità, e in definitiva al miglioramento della qualità di vita del paziente.

#### **FOLLOW UP** (*Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta 2018*)

- Visita specialistica: ogni 1-3 mesi nel primo anno, 2-4 mesi nel secondo anno, 4-5 mesi nel terzo, 6-12 mesi nel quarto e quinto.
- Nei pazienti radiotrattati: visite ravvicinate al termine del trattamento sino alla regressione della tossicità acuta.
- Esami radiologici nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico: RMN o TC ogni 6 mesi nei primi 2 anni, poi sulla base dei segni e sintomi (richiesta dematerializzata a cura del chirurgo).

- Esami radiologici nei pazienti trattati con RT (+/- CT): PET-TC a 12 settimane, successivo studio RMN massiccio facciale e collo (o TC) nei casi positivi o dubbi (richiesta dematerializzata a cura del radioterapista o dell'oncologo), oppure RMN o TC a 8-12 settimane e, se positive o dubbie, PET a 12 settimane. Se negatività, RMN o TC ogni 6 mesi nei primi 2 anni, poi sulla base dei segni e sintomi.
- Dosaggio del TSH a 6 mesi, poi annuale (richiesta dematerializzata a cura del radioterapista).

Altri esami vanno presi di volta in volta in considerazione sulla base del sospetto o della presenza di segni di persistenza/recidiva, riservando l'effettuazione della PET-TC ai casi dubbi. La TC del torace annuale può essere indicata nei pazienti forti fumatori e/o con tumore localmente avanzato all'esordio.

Indispensabile attivare e codificare le modalità di informazione e coinvolgimento dei MMG, che al termine del programma di follow-up riprenderanno in carico il paziente.

PIANO DI FOLLOW UP CAVO ORALE

TIMING	MMG	CAS	ORL	ONCO	RT	EMAT TSH	RADIOLOGIA				NUTRIZ	LOGO	ODONTO CMF	PSICO ASS SOCIAL	CENTRO FUMO ALCOOL	INVALIDITA'	TERAPIA DOLORE
							RX/CT	TC	RMN	PET							
Fine Terapia _/_/_	Lettera dimissione																
1 MESE																	
3 MESI			G	I	C	TSH											
6 MESI			G	I	C			TC / RMN									
9 MESI			VISITA					TC / RMN									
12 MESI			G	I	C	TSH		TC / RMN									
18 MESI			VISITA					TC / RMN									
24 MESI			G	I	C	TSH		TC / RMN						CURE DENTARIE INVASIVE			
3 ANNI			VISITA														
4 ANNI			VISITA														
5 ANNI			VISITA														
HPV + 10 ANNI																	



Componenti del Gruppo di lavoro sul percorso diagnostico-terapeutico dei tumori del cavo orale

*Dr.ssa Amasio Maria Enrica – Otorinolaringoiatria – ASL Città di Torino*

*Dr. Vergano Riccardo - Otorinolaringoiatria – ASL Città di Torino*

*Dr. Pagliassotto Alessandro - Otorinolaringoiatria – ASL Città di Torino*

*Dr. Caldarelli Claudio – Chirurgia Maxillo-Facciale – ASL Città di Torino*

*Dr. Vellani Giorgio – Oncologia Medica – ASL TO4*

*Dr.ssa Ferrario Silvia – Radioterapia – ASL TO4*

*Dr.ssa Bugni Livia – Odontostomatologia – ASL TO4*

*Dr. Merlino Giorgio – Chirurgia Plastica – ASL Città di Torino*

*Dr. Prochet Adolfo – Radiologia Diagnostica – ASL Città di Torino*

*Dr.ssa Bortolin Paola – Anatomia Patologica – ASL Città di Torino*

*Dr. Pezzana Andrea – Nutrizione Clinica – ASL Città di Torino*

*Dr.ssa Zanardi Michela - Nutrizione Clinica – ASL Città di Torino*

*Dr.ssa Biroli Antonella – Fisiatria – ASL Città di Torino*