



## **RACCOMANDAZIONI CARCINOMA RINOFARINGE**

### **Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo**

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

### **Comitato Estensore**

Elena Delmastro, Fabio Gaspari, Francesco Moretto, Paolo Pisani, Adolfo Prochet,  
Claudia Maria Rosmino, Gian Mauro Sacchetti

### **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

## 1) Introduzione

Il carcinoma della rinofaringe è una forma peculiare di tumore del distretto cervico-cefalico dal punto di vista epidemiologico, eziologico e clinico che presenta una bassa incidenza in Europa seppure con variazioni tra nord e sud (l'incidenza è più elevata nel bacino Mediterraneo) [*Chang et al, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006, Xiao et al., Am. J Epidemiol 2018*].

Nonostante in generale sia riconosciuta la scarsa correlazione con i tipici fattori di rischio dei tumori della testa e del collo (etilismo e tabagismo), vi è una recente evidenza preclinica che il fumo di sigaretta possa essere un cofattore nella riattivazione di EBV e dei processi cellulari che portano poi allo sviluppo del tumore.

Il carcinoma della rinofaringe è una malattia caratterizzata da una marcata tendenza alla progressione locale (parafaringe, fosse nasali, base cranica), regionale (linfonodale cervicale) e a distanza (metastasi prevalentemente allo scheletro, al fegato, ai linfonodi extraregionali e al polmone).

L'esordio clinico è generalmente caratterizzato da tipici sintomi locali (ipoacusia, ostruzione nasale, otalgia, epistassi, deficit dei nervi cranici, in particolare VI, IV e III), oppure dalla comparsa di adenopatie al collo, frequentemente bilaterali ai livelli posteriori (IIb e Va).

L'ipoacusia monolaterale da ostruzione dell'ostio della tuba di Eustachio è molto spesso il primo e a lungo misconosciuto sintomo.

Dal punto di vista istopatologico si comprendono solo le forme derivanti dall'epitelio colonnare ciliato di tipo respiratorio; si tratta comunque di una forma spinocellulare con gradi variabili di produzione di cheratina e quindi di differenziazione.

La classificazione WHO più recente prevede i seguenti tre tipi istologici [*EI-Naggar et al., WHO 4th edition IARC 2017*]:

- carcinoma non cheratinizzante (differenziato o indifferenziato)
- carcinoma spinocellulare cheratinizzante
- carcinoma spinocellulare basaloide

I fattori prognostici principali sono lo stadio di N e di T e l'istopatologia (prognosi migliore per gli stadi iniziali e per le forme non cheratinizzanti).

## 2) Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale di malattia è indispensabile una visita specialistica ORL con fibroendoscopia, nonché una RM e/o una TC recenti che studino adeguatamente sia la base cranica sia tutto il collo.

La RM è caratterizzata da un maggior potere di risoluzione del contrasto, soprattutto a livello dei tessuti molli, ma la TC può visualizzare meglio l'eventuale coinvolgimento macroscopico di strutture ossee: i due esami sono pertanto complementari.

Tuttavia, a parte casi selezionati, non è indispensabile prescriverli entrambi, considerando comunque la RM come l'esame di prima scelta. Lo studio dei linfonodi del collo può essere utilmente integrato con l'ecografia. La TC-PET con FDG può fornire ulteriori informazioni sull'estensione loco-regionale di malattia, oltre a rappresentare l'esame con migliore sensibilità diagnostica per la stadiazione a distanza [*Licitra L et al., Crit Rev Oncol Hematol 2003*] .

La presenza del virus EBV nelle cellule tumorali può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali. Inoltre la valutazione del numero di copie del virus (EBV DNA quantitativo) nel plasma rappresenta un importante indicatore prognostico [*Lin et al., N Engl J Med 2004, Lee et al., Clin Cancer Res 2013, Kim et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017, Alfieri et al., Oncotarget 2017*]. La PCR quantitativa, anche se condotta in laboratori altamente qualificati, può presentare un'ampia variabilità nei risultati. Pertanto, l'utilizzo di standard di calibrazione potrebbe aiutare a ridurre tale variabilità.

Visita clinica con fibroscopia e biopsia (ricerca di EBV DNA nelle forme indifferenziate e non cheratinizzanti)
Esame audiometrico e impedenzometrico basale
Valutazione stato generale e nutrizionale
Dissuasione da alcool e fumo
OPT e valutazione odontoiatrica ed eventuale bonifica dentaria
<b>STADIAZIONE LOCALE</b>
RM (I scelta) +/-TC per studio base cranio

(ETG collo)
<b>STADIAZIONE A DISTANZA</b>
- PET/TC (in alternativa, TC Total Body e Scintigrafia ossea)
- EBV-DNA plasmatico

<b>CARCINOMI RINOFARINGE TNM 8° edizione:</b>	
T1	Tumore limitato al rinofaringe o che si estende all'orofaringe e/o alla cavità nasale senza estensione parafaringea.
T2	Tumore con estensione allo spazio parafaringeo e/o infiltrazione del muscolo pterigoideo mediale, laterale o dei muscoli paravertebrali.
T3	Tumore che interessa strutture ossee della base cranica le vertebre cervicali le strutture pterigoidee e/o i seni paranasali.
T4	Tumore con estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, dell'ipofaringe, dell'orbita, della ghiandola parotide e/o infiltrazione oltre la superficie laterale del muscolo pterigoideo laterale
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi linfonodali monolaterali, nei linfonodi cervicali e/o metastasi monolaterali o bilaterali nei linfonodi retrofaringei, $\leq 6$ cm nella dimensione maggiore al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea
N2	Metastasi linfonodali bilaterali nei linfonodi cervicali, di dimensioni di $\leq 6$ cm e/o al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea
N3	Metastasi ai linfonodi cervicali di dimensioni $> 6$ cm e/o estensione sotto il bordo della cartilagine cricoidea

N patologico corrisponde ad N clinico (linfonodi mediani sono da considerare ipsilaterali)

### Stadiazione:

Stadio I	T1 N0
Stadio II	T1 N1; T2 N0-1
Stadio III	T1-2 N2; T3 N0-2
Stadio IVA	T4 N0-2
Stadio IVB	ogni T, N3
Stadio IVC	ogni T, ogni N, M1

### 3) Indicazioni terapeutiche generali

La radioterapia è tradizionalmente il trattamento elettivo per i carcinomi della rinofaringe, con potenzialità curative in tutti gli stadi di malattia non metastatici. È fortemente suggerito il ricorso a IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*, radioterapia ad intensità modulata) non solo per la riduzione della tossicità tardiva, ma anche per il potenziale miglioramento dei risultati oncologici [Xia et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, Kam et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, Pow et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, Pow et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, Kam et al., *J Clin Oncol* 2007, Zhang et al., *Oral Oncology* 2015]. La chirurgia non è mai il trattamento di prima scelta se non per forme istologiche poco radio-responsive [Castelnuovo et al., *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013].

Nello **stadio I** è indicato il solo trattamento radiante.

Nello **stadio II** è stato concluso un unico studio randomizzato che ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale della chemio-radioterapia **con cisplatino settimanale alla dose di 30 mg/m<sup>2</sup>** rispetto alla sola RT [Chen et al., *J Natl Cancer Inst* 2011]. Una meta-analisi di 11 studi (10 retrospettivi e 1 randomizzato) che hanno incluso pazienti in stadio II (2138 casi) ha concluso che l'impiego di IMRT è migliore della radioterapia con modalità 2D [Xu et al., *J Cancer* 2017]. **In sintesi andrebbe preso in considerazione un trattamento con IMRT concomitante a una chemioterapia con cisplatino con una schedula in grado di offrire una dose totale di non meno di 200 mg/m<sup>2</sup>.**

**Stadi III e IV A/B:** la chemioterapia viene utilizzata nel trattamento degli stadi intermedi e avanzati (T2-T4 con qualunque N o N2-3 con qualunque T) in concomitanza alla radioterapia. Il trattamento farmacologico consigliato è il cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane [Lee et al., *Radiother Oncol* 2016]. Questa evidenza è sostenuta da diversi studi randomizzati raccolti in quattro meta-analisi [Baujat et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Langendijk et al., *J Clin Oncol* 2004, Blanchard et al., *Lancet Oncol* 2015, Chen et al., *Radiother Oncol* 2015] che hanno confermato l'utilità dell'approccio chemio-radiante nei casi localmente avanzati, con un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da eventi (EFS), maggior controllo loco regionale e a distanza, e un guadagno in termini assoluti di sopravvivenza a 5 anni.

**Uno studio di non inferiorità presentato ad ASCO 2017 [Liang et al., *J Clin Oncol* 2017] ha riportato risultati sull'uso di cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/m<sup>2</sup> (per 6 dosi) verso il trisettimanale alla dose di 100 mg/m<sup>2</sup> trisettimanale (per 2 dosi) concomitante a radioterapia. Quest'ultimo è nel complesso meno tossico in termini di leucopenia e piastrinopenia. La schedula trisettimanale somministrata per 3 dosi rimane la prima scelta nel paziente candidabile a tale terapia ma si ribadisce che più che la schedula di somministrazione del cisplatino è fondamentale raggiungere una dose totale di 200 mg/m<sup>2</sup> (Loong *Radiother Oncol* 2012).**

Un altro studio cinese randomizzato di non inferiorità che ha comparato cisplatino e radioterapia a nedaplatino e radioterapia ha evidenziato risultati sovrapponibili a fronte di una minore tossicità di grado G3e 4 a favore del braccio di trattamento concomitante con nedaplatino [Tang et al., *Lancet Oncol* 2018]. Si tratta comunque di un farmaco al momento non disponibile in Italia.

#### **Ruolo della chemioterapia adiuvante dopo chemio-radioterapia**

**Uno studio randomizzato di Chen L pubblicato nel 2012 su *Lancet Oncology* che confrontava la chemio-radioterapia con cisplatino settimanale alla stessa chemio-radioterapia seguita da 3 cicli di chemioterapia adiuvante con cisplatino + 5-fluorouracile non ha mostrato alcun vantaggio in failure-free survival.**

Una network meta-analisi del 2017 [Ribassin-Majed et al., *J Clin Oncol* 2017] è giunta alla conclusione che la chemio-radioterapia concomitante seguita da chemioterapia adiuvante permette di ottenere i migliori risultati in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione rispetto alla radioterapia da sola.

Il confronto tra chemioradioterapia da sola e chemioradioterapia seguita da chemioterapia adiuvante non raggiungeva la significatività statica in sopravvivenza globale.

**Un altro studio randomizzato non ha invece riportato alcun vantaggio nel trattare con terapia adiuvante (cisplatino e gemcitabina per sei cicli) i pazienti con EBV plasmatico elevato al termine della radioterapia (+/- chemioterapia concomitante) rispetto a sola osservazione [Chan et al, J Clin Oncol 2018].**

Il ruolo della chemioterapia adiuvante dopo chemioradioterapia concomitante rimane pertanto al momento non confermato e ci accordiamo alle linee guida AIOM 2018 che non esprime una raccomandazione in tal senso.

### **Ruolo della chemioterapia neo-adiuvante (o di induzione) dopo chemio-radioterapia**

**Il ruolo e l'indicazione alla terapia neo-adiuvante nei paziente con carcinoma del rinofaringe localmente avanzato (stadio III e IVA) è in evoluzione. La network metanalisi di Ribassin-Majed già citata ha evidenziato che la sequenza di chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia concomitante permette di ottenere il miglior controllo a distanza (sopravvivenza libera da metastasi) rispetto alle altre possibili combinazioni di chemioterapia e radioterapia pur non risultando questo vantaggio statisticamente significativo quando confrontato con la chemio-radioterapia concomitante da sola o seguita da chemioterapia adiuvante.**

Una seconda network metanalisi [You et al., *Theranostic* 2017] includente 27 studi con 7940 pazienti pubblicati fino al 2017 conclude che la terapia di induzione seguita da CT/RT risulta migliore in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza libera da metastasi a distanza quando la RT impiegata è IMRT (eseguita su 1778 casi negli studi analizzati) rispetto a CT/RT e CT adiuvante o CT/RT esclusiva. Al contrario CT/RT seguita da CT adiuvante risulta migliore in termini di sopravvivenza libera da ricaduta loco-regionale.

**Tre trials di fase III condotti in Cina hanno confrontato direttamente la chemio-radioterapia concomitante con la chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia (Zhang et al., *NEJM* 2019, Sun et al *Lancet Oncol* 2016, Yang et al *Eur J Cancer* 2019). Questi studi hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva a distanza e un vantaggio in sopravvivenza globale per il braccio di chemioterapia di induzione, mentre il rischio di ricaduta locale è risultato sostanzialmente sovrapponibile tra i due bracci.**

**Riguardo questi studi vanno evidenziati alcuni aspetti significativi:**

- sono stati arruolati pazienti in stadio III e IVA/IVB ma con l'esclusione dei pazienti T3-4N0 negli studi di Zhang e Sun e dei pazienti T3N0-1 nello studio di Yang.
- gli schemi di chemioterapia di induzione erano diversi: Cisplatino + Gemcitabina nello studio di Zhang, TPF nello studio di Sun ma ad una dose ridotta rispetto al TPF utilizzato negli studi di chemioterapia di induzione nei tumori squamosi di restanti regioni del distretto cervico-cefalico (docetaxel 60 mg/mq + cisplatino 60 mg/mq + 5 fluorouracile 600 mg/mq in ic.c dal giorno 1 al giorno 5) e Cisplatino + 5 fluorouracile nello studio di Yang.
- la chemioterapia della fase concomitante prevedeva l'utilizzo del Cisplatino a 100 mg/m<sup>2</sup> giorni 1-22-43 negli studi di Zhang e Sun mentre la dose prevista di Cisplatino era di 80 mg/m<sup>2</sup> nello studio di Yang sempre nei giorni 1-22-43.
- i regimi comprendenti la chemioterapia di induzione sono risultati più tossici in termini di tossicità acuta in particolare ematologica e gastrointestinale. Per quanto riguarda le tossicità tardive, riportate solo negli studi di Zhang e Yang, non sono emerse differenze per quanto riguarda tossicità di grado 3 o superiore, mentre la neuropatia di grado 1-2 è risultata maggiore nel gruppo sottoposto ad a induzione nello studio di Zhang in relazione verosimilmente alla più alta dose cumulativa di cisplatino.

Si tratta pertanto di uno scenario complesso in cui è difficile fornire delle indicazioni generalizzabili per tutti gli stadi avanzati. In attesa di successivi aggiornamenti delle linee guida AIOM che recepiscano anche gli studi più recenti pubblicati nel 2019 confermiamo l'indicazione a prendere in considerazione la chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia negli stadi III e IVA/IVB, in particolare in quelle sottopopolazioni a particolare rischio di recidiva a distanza (T3-4 N+), utilizzando preferenzialmente lo schema TPF modificato come nello studio di Sun oppure Cisplatino/Gemcitabina come nello studio di Zhang.

**RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE:** Nei pazienti con carcinoma della rinofaringe la radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. La chirurgia dovrebbe essere limitata all'asportazione dei residui linfonodali dopo radioterapia o al salvataggio delle ricadute regionali o locali (in alternativa alla re-irradiazione).

**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE:** Nei pazienti con carcinoma della rinofaringe in stadio II il trattamento chemio-radioterapico concomitante può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla radioterapia esclusiva

**RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE:** Nei pazienti con carcinoma della rinofaringe stadio III e IV A/B la chemioterapia con cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane in concomitanza alla radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto al solo trattamento radiante.

**RACCOMANDAZIONE CLINICA POSITIVA FORTE:** Nei pazienti con tumore della rinofaringe in stadio III-IV A-B il trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

**RACCOMANDAZIONE CLINICA POSITIVA DEBOLE:** Nei pazienti con tumore del rinofaringe stadio III -IV A-B la chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla chemio-radioterapia seguita dalla chemioterapia adiuvante.

#### 4) Note di tecnica radioterapica

Per la definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alle linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi gruppo di studio tumori testa collo) [Merlotti et al., *Radiat Oncol* 2014].

#### 5) Risultati attesi

Nonostante la rarità della malattia nei paesi occidentali sono disponibili molti dati in letteratura [Orlandi et al., *Future Oncol* 2013]); i risultati pubblicati vanno però interpretati con cautela in relazione alla possibile variabilità geografica di alcune caratteristiche della malattia (ad es. la tipologia istologica). Ulteriore fattore di difficoltà è stato l'aggiornamento del TNM nel corso degli anni che ha cambiato significativamente alcune definizioni e i raggruppamenti per stadio rispetto all'edizione del 1987.

È ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza globale a 5 anni del 70-80% per gli stadi I e II e del 50-60% per gli stadi avanzati (stadio III e IV) [Gabani et al., *Cancer Med* 2018].

Considerando i dati più recenti della letteratura ed il miglioramento delle tecniche di trattamento, oggi è ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza superiori di circa il 10% [*Licitra et al, Crit Rev Oncol Hemato*] 2003] .

Per quanto concerne il follow-up, si rimanda all'apposito documento pubblicato dalla Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta.

## **6) Re-irradiazione e chirurgia**

In caso di sola recidiva locale può essere posta l'indicazione ad un secondo trattamento radioterapico di salvataggio sulla regione della rinofaringe e/o della base cranica, trattamento che consente la guarigione definitiva in una percentuale limitata ma significativa di casi, in assenza di reali alternative terapeutiche. La re-irradiazione può essere effettuata con brachiterapia ad alto rateo di dose (HDR) (nelle recidive superficiali, 30 Gy in 5-6 frazioni) oppure con radioterapia a fasci esterni (es. 60 Gy, se possibile con tecniche ad elevata conformazione di dose) oppure con la combinazione delle due metodiche. Dosi superiori possono essere prese in considerazione in relazione al tempo trascorso dal primo trattamento e alla sede della recidiva. Pur in assenza di dati consolidati si può ricorrere, in casi selezionati, ad un trattamento chemioterapico anche in concomitanza alla re-irradiazione.

La chirurgia ha un ruolo fondamentale nella asportazione di residui adenopatici al primo trattamento o in caso di comparsa di successive metastasi linfonodali [*Zhang et al., Ann Surg Oncol* 2011].

La resezione chirurgica delle recidive locali ha sempre incontrato grandi difficoltà tecniche. Negli anni '90 del secolo scorso è stato introdotto un accesso chiamato "maxillary swing approach" che permette resezioni radicali in molti casi anche avanzati.

Le casistiche accumulate, soprattutto in Cina, comprendono oramai centinaia di casi, con percentuali di controllo locale del 74% ed una sopravvivenza globale del 62% [*Wei et al., Head Neck* 1991, *Chan et al., Head Neck* 2014]. All'inizio del 2000 sono comparse le prime segnalazioni di resezioni con accesso endoscopico endonasale. Anche in questo caso, alle casistiche europee con numeri modesti si sono aggiunte quelle asiatiche con centinaia di casi, e che, per di più, hanno dimostrato la possibilità di resecare anche recidive molto estese (rT3 e rT4) [*Wong et al, Eur Arch Otorhinolaryngo* 2017].

Uno studio comparativo retrospettivo su 144 casi ha dimostrato una migliore sopravvivenza globale con la resezione endoscopica rispetto alla re-irradiazione (77% vs 55%) [You et al, *Radiother Oncol* 2015].

## 7) Malattia ricorrente e metastatica

La recidiva locale non operabile e non re-irradiabile così come la forma metastatica viene generalmente trattata con approccio sistemico.

Il trattamento standard è oggi considerato cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> giorno 1) e gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 e giorno 8) ogni 21 giorni in quanto in uno studio randomizzato ha mostrato un vantaggio in termini di PFS mediana (7 mesi vs 5.6 mesi) rispetto a cisplatino e fluorouracile [Zhang et al., *Lancet* 2016]. La tossicità ematologica è stata superiore con la combinazione di cisplatino e gemcitabina, ma con un tasso inferiore di mucositi di grado elevato.

Naturalmente questi dati sono da applicare principalmente ai pazienti considerati cisplatino sensibili per dose totale ricevuta in precedenza e intervallo libero dalla terapia per la malattia loco-regionale.

**Il dosaggio plasmatico di EBV-DNA pre- e post- chemioterapia può fornire utili informazioni prognostiche anche nel setting metastatico (An et al Cancer 2011).**

Essendo questa una malattia considerata chemiosensibile i pazienti divenuti resistenti al platino ma che mantengono un buon *performance status* vengono spesso trattati anche in seconda e successive linee di trattamento utilizzando farmaci potenzialmente attivi fra cui i taxani, le antracicline, l'ifosfamide etc. in combinazione o anche singolarmente.

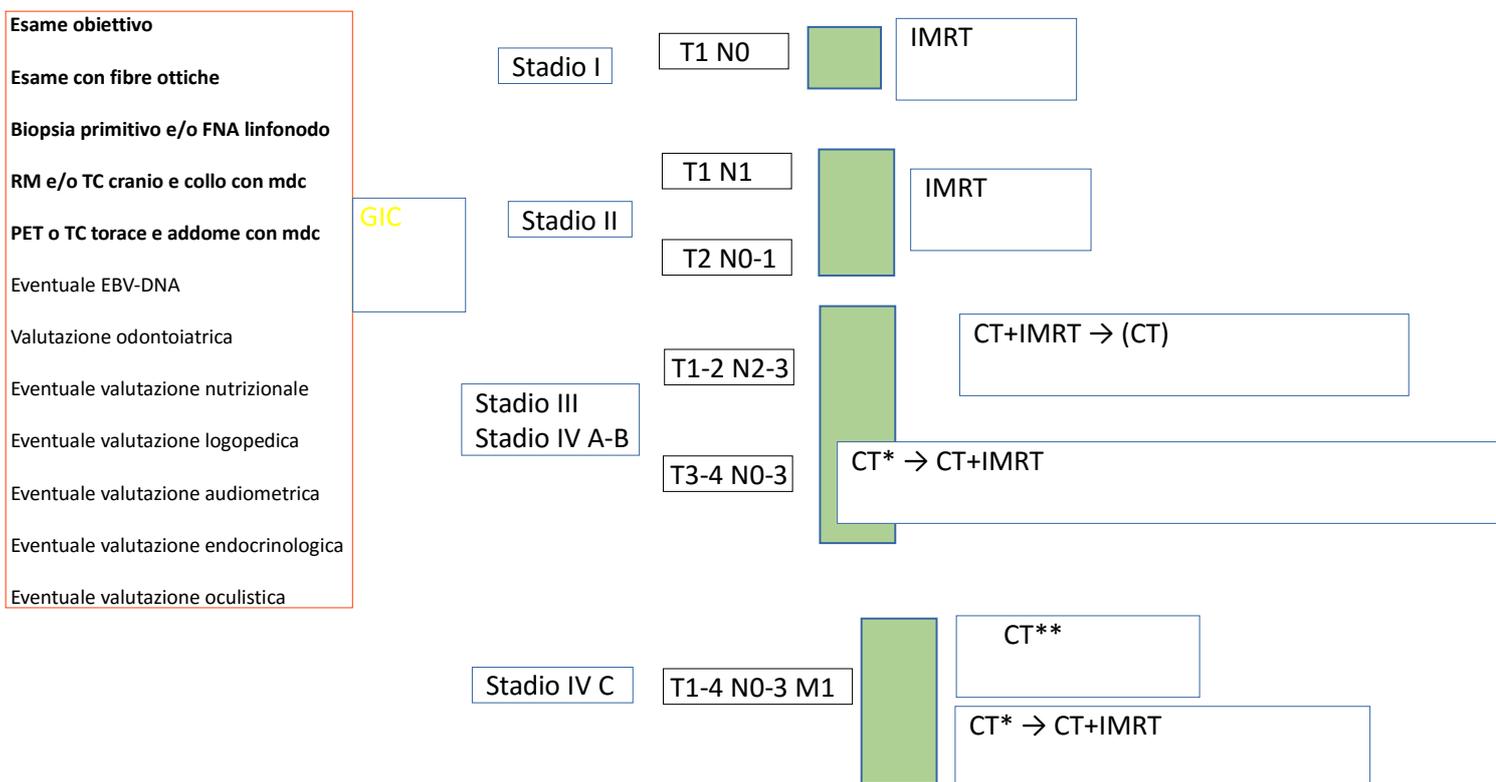
L'aggiunta di cetuximab e carboplatino, in pazienti pretrattati con cisplatino, non è tuttavia sembrata particolarmente efficace [Chan et al., *J Clin Oncol* 2005] .

È importante sottolineare che in letteratura sono riportati casi di pazienti lungo sopravvivenza in presenza di malattia oligometastatica per i quali una terapia anche locale delle lesioni secondarie sembra avere senso. Inoltre, è consigliata l'aggiunta al trattamento sistemico della RT locoregionale anche nei pazienti che si presentino alla diagnosi con malattia metastatica.

Infine sono in corso studi con farmaci immunoterapici (soprattutto inibitori di check-point immunologici), completati al momento solo in fase II [Ma et al., *J Clin Oncol* 2018]. La frazione dei rispondenti è dell'ordine del 20% e maggiore nei casi poco pretrattati. **Sono attesi per il prossimo anno i risultati di uno studio di fase 3 di confronto tra pembrolizumab e una chemioterapia di seconda linea in pazienti già sottoposto a una prima linea con platino.**

Di interesse è anche lo sviluppo di tecniche di immunoterapia adottiva con trasferimento di linfociti T citotossici specifici per antigeni dell'EBV ma si tratta di approcci ancora sperimentali da prendere in considerazione in casi selezionati e inviando il paziente in centri specializzati.

## CARCINOMI DELLA RINOFARINGE



\* platinum based (TPF o CDDP+GEM)

\*\* platinum-based (CDDP+Gem, se prima linea)