



# Strategie terapeutiche



I progressi diagnostici e terapeutici hanno consentito di migliorare sensibilmente la qualità della vita nei pazienti con neoplasia del cavo orale, aumentando il successo terapeutico anche in caso di lesioni molto avanzate.

La sopravvivenza post trattamento appare però stabilizzata da molti anni su valori corrispondenti al 50-55%.

*Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. Ca Cancer J Clin 2002;52:195–215*

*Blair EA, Callendar DL. Head and neck cancer—the problem. Clin Plast Surg 1994;21:1–7*

*Macfarlane, G.J., et al. Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: the return of an old public health problem. Cancer Causes Control, 1994. 5(3): p. 259-65;*

*Annertz, K., et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. Int J Cancer, 2002. 101(1): p. 95-9;*

*Schantz, S.P. and G.P. Yu. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. 128(3): p. 268-74*



Ciò che sembra variare con il tempo è, invece, l'incidenza delle neoplasie del cavo orale che mostra una tendenza all'incremento, in particolare per quanto riguarda il cancro della lingua, come risulta da statistiche americane ed europee .

Figure 1.1: Numbers of new cases and age specific incidence rates, by sex, oral cancer, UK 2004

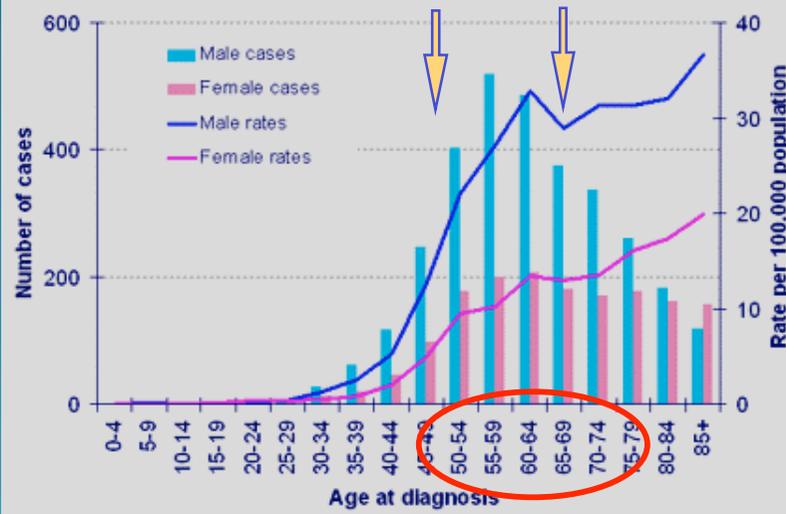


Table 1.2: Number of new cases of oral cancer, by type, UK 2004

Site	Males	Females	Persons	M:F ratio
Lip (ICD10 C00)	193	91	284	2.1:1
Tongue (ICD10 C01-02)	889	513	1,402	1.7:1
Mouth (ICD10 C03-06)	904	601	1,505	1.5:1
Oropharynx (ICD10 C09-10)	649	242	891	2.7:1
Piriform sinus (ICD10 C12)	241	50	291	4.8:1
Hypopharynx (ICD10 C13)	107	50	157	2.1:1
Other & ill-defined (ICD10 C14)	166	73	239	2.3:1
<b>Oral cancer</b>	<b>3,149</b>	<b>1,620</b>	<b>4,769</b>	<b>1.9:1</b>

Office for National Statistics. Cancer Statistics registrations: Registrations for cancer diagnosed in 2004, England Series MB1 no.35. 2007

ISD Online 2007, Information and Statistics Division, NHS Scotland.

Northern Ireland Cancer Registry, Cancer Incidence and Mortality, 2007

Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit 2007. Cancer Incidence in Wales

Tradizionalmente le neoplasie del cavo orale in stadio iniziale vengono trattate con chirurgia o radioterapia, dato che i risultati ottenuti con le due metodiche sembrerebbero sostanzialmente sovrapponibili.



Le terapie non chirurgiche in questi casi presentano il notevole vantaggio di consentire la conservazione d'organo e di limitare il danno funzionale secondario alle procedure chirurgiche.

Nelle neoplasie avanzate la risposta più efficace rimane legata alla terapia chirurgica, attualmente applicata anche in caso di lesioni particolarmente estese.



I significativi progressi ottenuti nel campo della chirurgia plastica e ricostruttiva consentono infatti di minimizzare gli effetti deturpanti e la perdita di funzione imposti dalla chirurgia demolitiva.



Nelle lesioni avanzate la terapia radiante ha finalità adiuvanti e di potenziamento del risultato chirurgico, anche se sono state proposte, in alternativa alla chirurgia, associazioni di uno o più farmaci chemioterapici integrati alla terapia radiante.

In questo ambito vi è ancora molto spazio per la definizione di protocolli terapeutici multimodali e per l'applicazione di nuove strategie terapeutiche basate sui risultati delle ricerche in ambito immunologico, molecolare, genetico e di diagnosi precoce delle neoplasie.

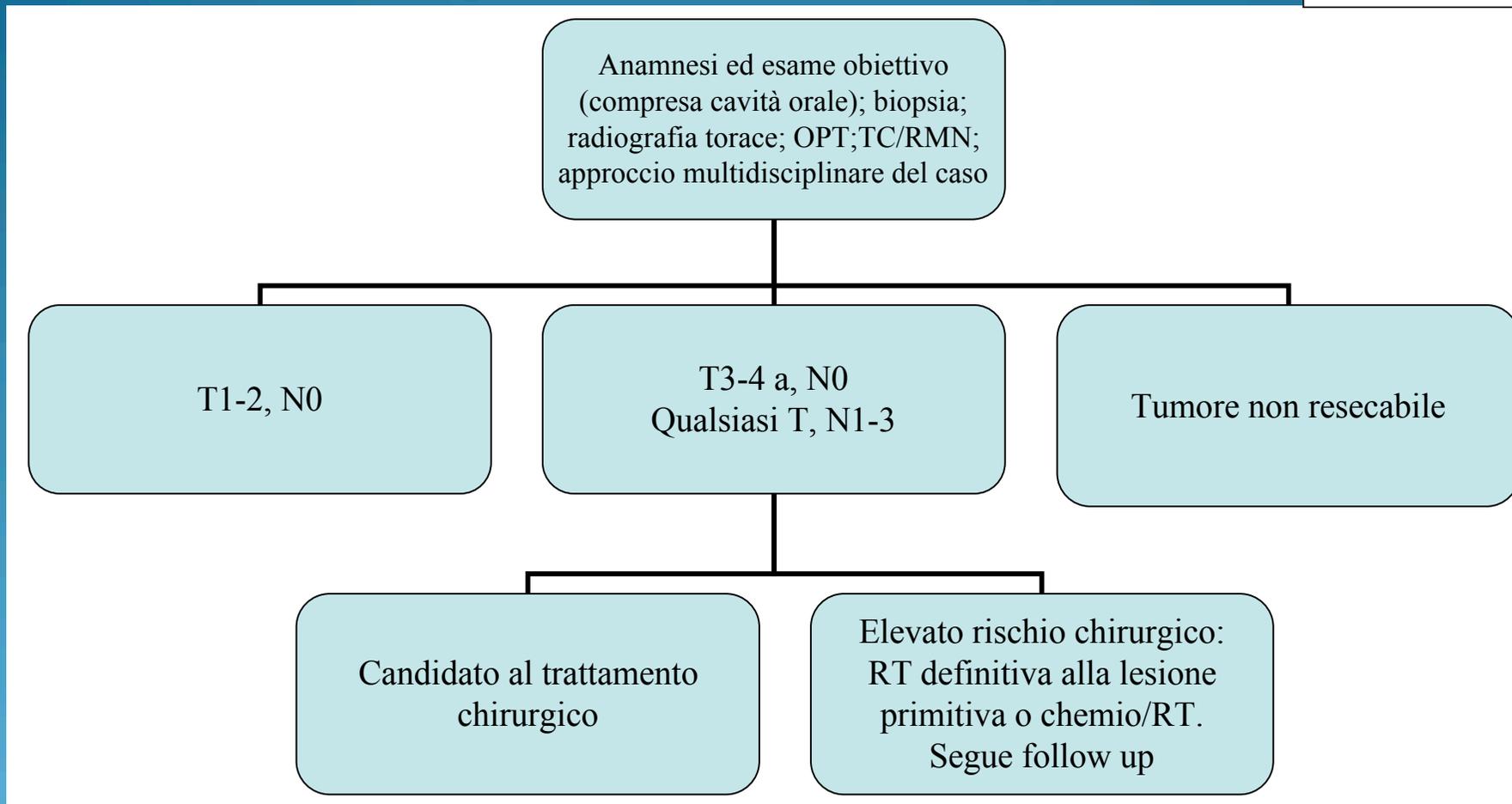
*McDowell JD: An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. Otolaryngol Clin North Am 2006,39(2):277-94*

*Hibbert J et Al Prognostic factors in oral carcinoma and their relation to clinical staging. Clin Otolaryng 1983; 8: 197-203.*



## TERAPIA DEL TUMORE DEL LABBRO

### Approccio terapeutico





Paziente  
T1-2, N0

Asportazione  
chirurgica

RT estera (50 Gy) +  
brachiterapia o  
brachiterapia da sola o  
RT esterna(66 Gy)

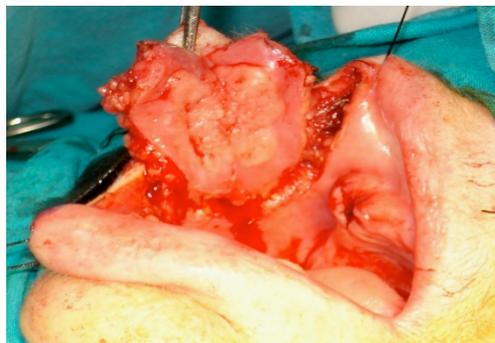
Margini positivi: re-  
escissione o RT o  
Chemio/RT. Segue  
follow up\*

Invasione  
perineurale,  
vascolare o linfatica:  
RT o Chemio/RT.  
Segue follow up\*

Apparente  
guarigione. Segue  
follow up\*

Tumore residuo o  
recidiva:  
Intervento chirurgico.  
Segue follow up\*

\*Follow up: Esame fisico: 1°anno ogni 1-3 mesi; 2°anno ogni 2-4 mesi; 3° - 5° anno ogni 6-12 mesi; da 5°anno in poi ogni 6-12 mesi



T3-4a, N0;  
qualsiasi T, N1-  
3, candidato  
all'intervento  
chirurgico



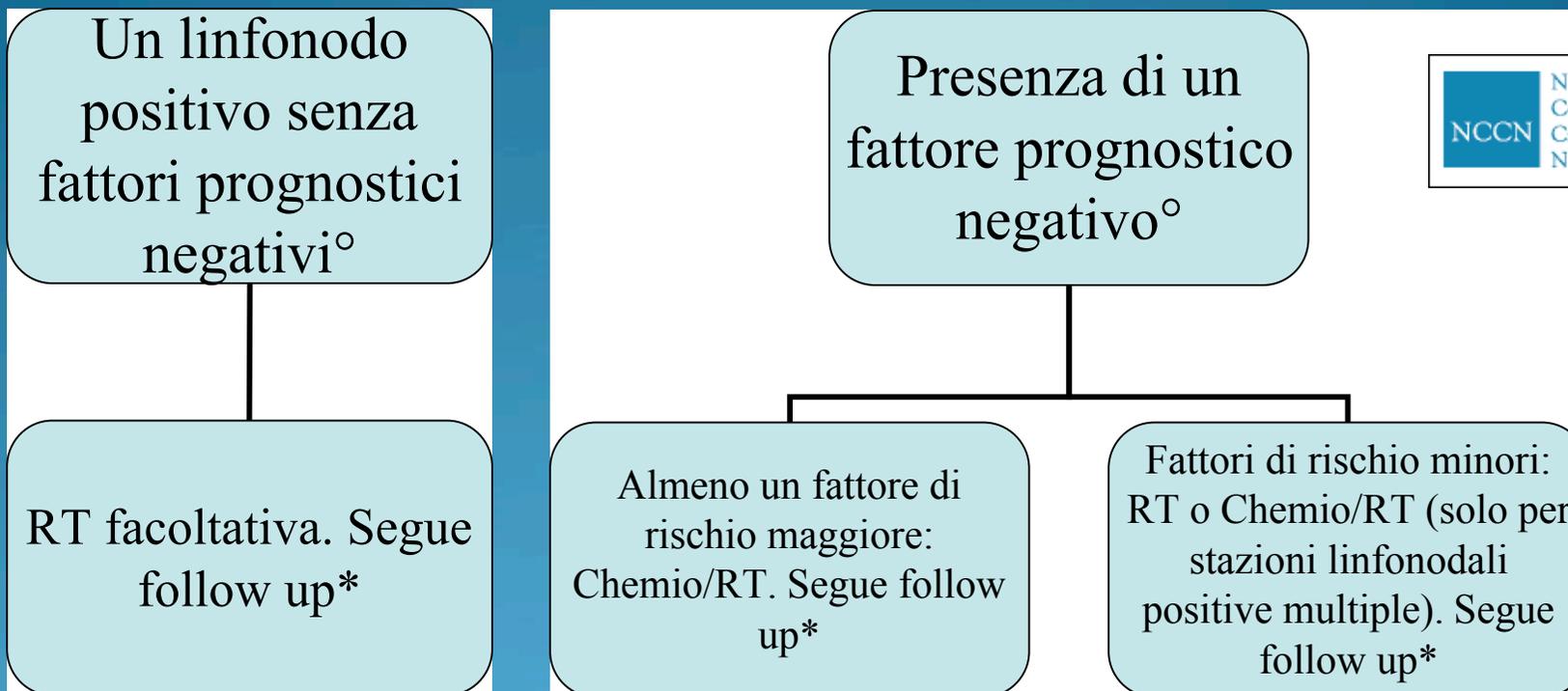
N0: asportazione lesione primitiva e dissezione del collo unilaterale o bilaterale selettiva facoltativa

N1-2 a-2 b-3: asportazione lesione primitiva e dissezione radicale del collo con dissezione selettiva del collo controlaterale facoltativa

N2 c: asportazione lesione primitiva e dissezione radicale del collo bilaterale



Possono quindi verificarsi due possibilità:

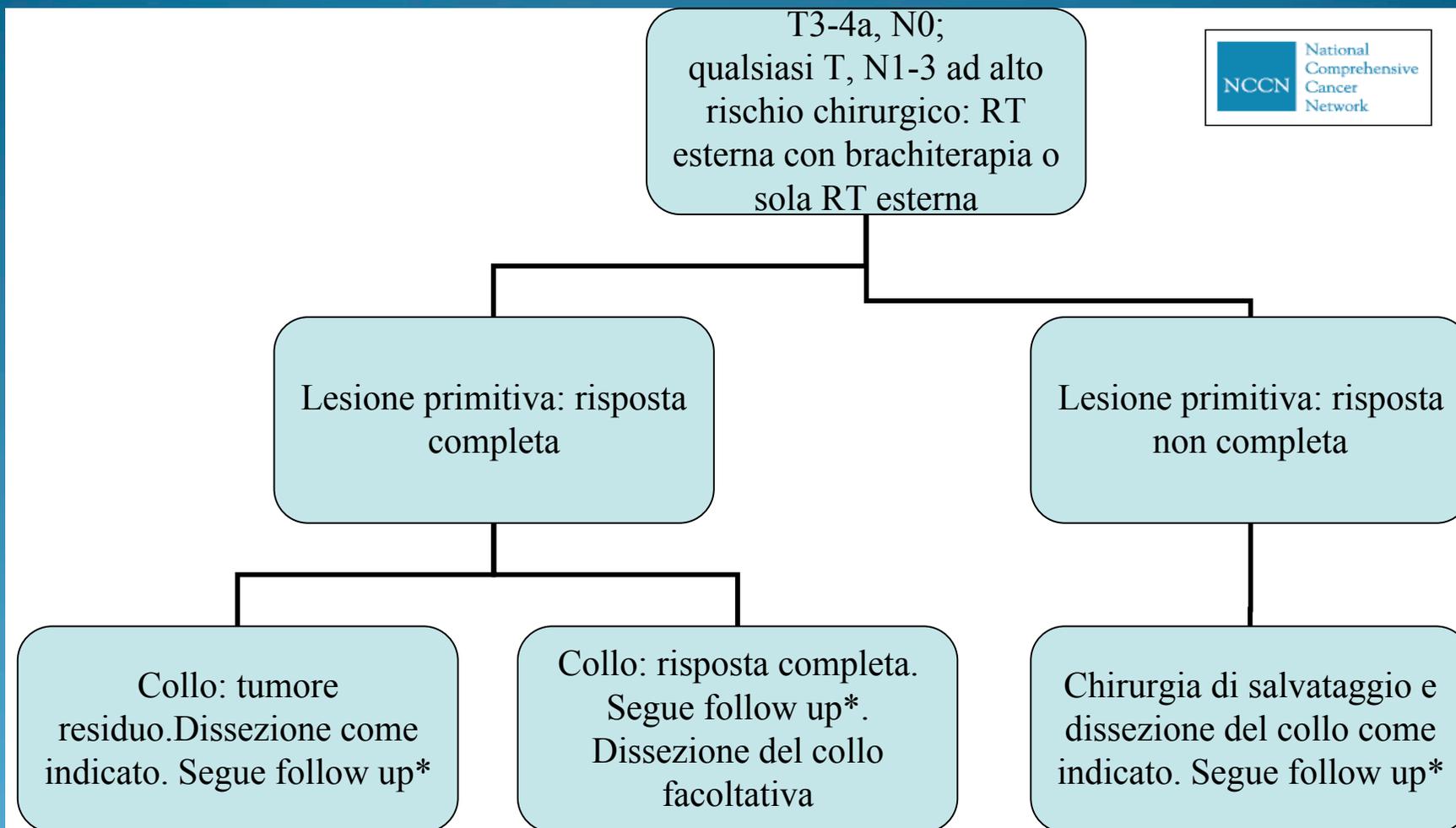


\* Follow up: Esame fisico: 1°anno ogni 1-3 mesi; 2°anno ogni 2-4 mesi; 3°- 5°anno ogni 6-12 mesi; da 5°anno in poi ogni 6-12 mesi

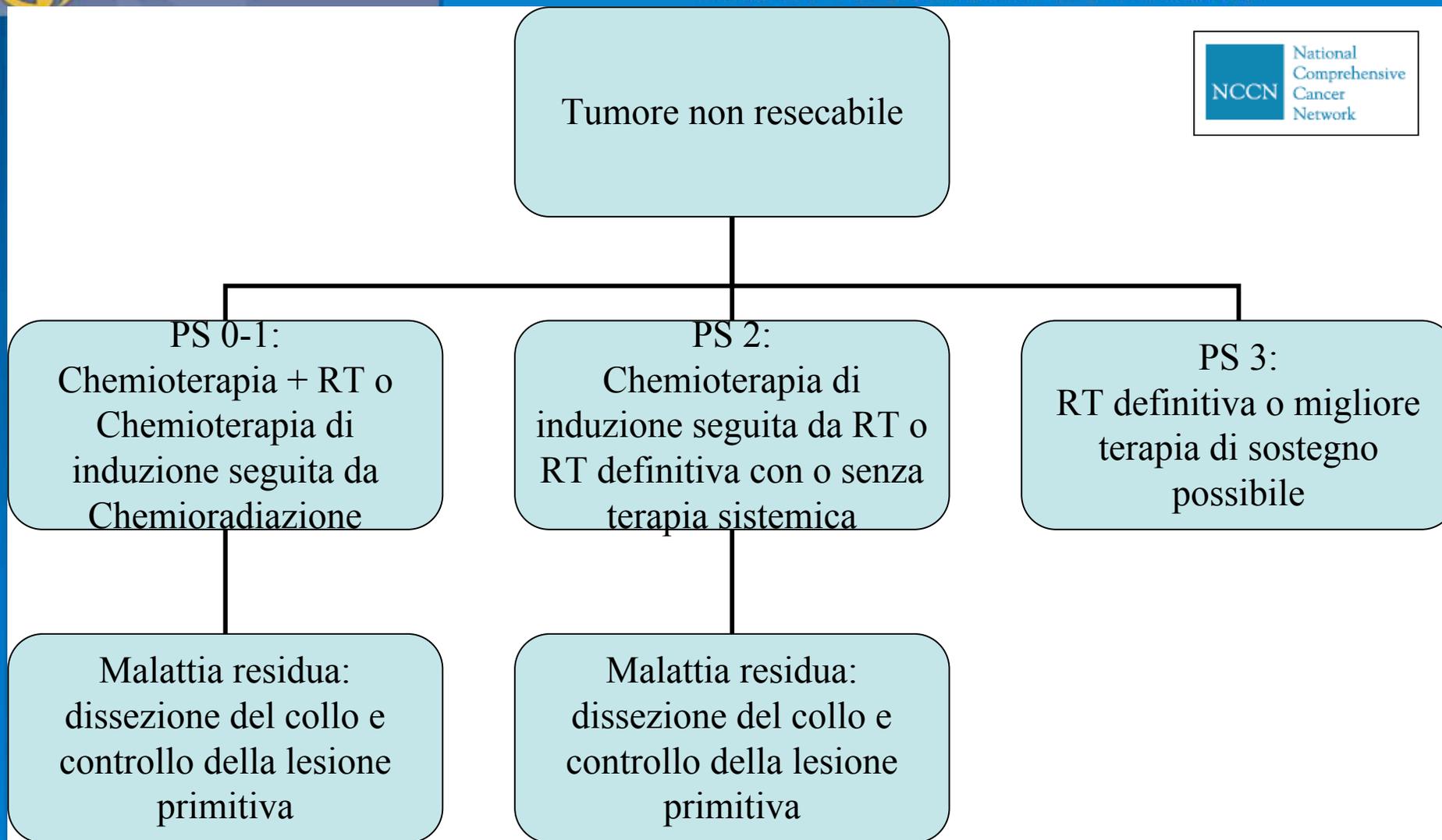
°Fattori di rischio:

Maggiori: tumore che ha superato la capsula linfonodale e/o margini positivi.

Minori: stazioni linfonodali positive multiple o invasione perineurale, vascolare o linfatica.



\*Follow up: Esame clinico: 1°anno ogni 1-3 mesi; 2°anno ogni 2-4 mesi; 3°-5°anno ogni 6-12 mesi; da 5°anno in poi ogni 6-12 mesi





## TERAPIA DEL TUMORE DEL CAVO ORALE

### Approccio terapeutico



Anamnesi ed esame obiettivo  
(compresa cavità orale); biopsia;  
radiografia e TC torace; OPT;  
TC/RMN; esame del paziente  
anestetizzato quando indicato;  
approccio multidisciplinare del caso

T1-2, N0

T3, N0

T1-3,  
N1-3

T4 a,  
qualsiasi  
N

Tumore  
non  
resecabile



Paziente  
T1-2, N0

Asportazione  
lesione primitiva  
(preferibile) con  
dissezione  
facoltativa del  
collo unilaterale o  
bilaterale

RT esterna con  
brachiterapia  
facoltativa.  
Lesione primitiva  
70 Gy; Collo a  
rischio 50 Gy

No fattori  
prognostici  
negativi °: follow  
up\*

Un linfonodo  
positivo senza  
fattori  
prognostici  
negativi: RT  
opzionale. Segue  
follow up\*

Un solo fattore  
prognostico  
negativo °  
minore: RT.  
Segue follow  
up\*

Fattori  
prognostici  
negativi °  
maggiori o pi ù di  
uno minore:  
Chemio /RT.  
Segue follow  
up\*

No malattia  
residua: follow  
up\*

Malattia  
residua:  
Chirurgia di  
salvataggio.  
Segue follow  
up\*

\* Follow up: Esame fisico: 1°anno ogni 1-3 mesi; 2°anno ogni 2-4 mesi; 3 °-5°anno ogni 6-12 mesi; da 5°anno in poi ogni 6-12 mesi. Diagnostica per immagini del torace in base al quadro clinico. TSH ogni 6-12 mesi se il collo è stato irradiato; controllo della funzione fonatoria e della deglutizione e riabilitazione se indicata.

°Fattori di rischio: Maggiori: tumore che ha superato la capsula linfonodale e/o margini positivi. Minori: pT3 o pT4 (lesione primitiva); N2-3 (linfonodi); malattia propagata ai linfonodi di IV o V livello; invasione perineurale; embolia vascolare.



**T3, N0: asportazione  
lesione primitiva;  
dissezione selettiva  
unilaterale o  
bilaterale**

No fattori prognostici  
negativi<sup>°</sup>: RT  
opzionale. Segue  
follow up\*

Un fattore prognostico  
negativo<sup>°</sup> minore: RT.  
Segue follow up\*

Fattori prognostici  
negativi<sup>°</sup> maggiori o  
più di uno minore:  
Chemio/RT. Segue  
follow up\*

\* Follow up: Esame fisico: 1°anno ogni 1-3 mesi; 2°anno ogni 2-4 mesi; 3° - 5° anno ogni 6-12 mesi; da 5° anno in poi ogni 6-12 mesi. Diagnostica per immagini del torace in base al quadro clinico. TSH ogni 6-12 mesi se il collo è stato irradiato; controllo della funzione fonatoria e della deglutizione e riabilitazione se indicata.

<sup>°</sup>Fattori di rischio: Maggiori: tumore che ha superato la capsula linfonodale e/o margini positivi. Minori: pT3 o pT4 (lesione primitiva); N2-3 (linfonodi); malattia propagata ai linfonodi di IV o V livello; invasione perineurale; embolia vascolare.



Pazienti in stadio T1-3, N1-3:  
tutti sottoposti a chirurgia, segue valutazione di N



N1-2 a-2 b-3: asportazione lesione primitiva;  
dissezione radicale del collo ipsilaterale;  
dissezione selettiva del collo controlaterale

N2 c: asportazione lesione primitiva; dissezione  
radicale bilaterale del collo

No fattori prognostici negativi<sup>o</sup>: RT opzionale. Segue follow up\*

Un solo fattore prognostico negativo<sup>o</sup> minore: RT. Segue follow up\*

Fattori prognostici negativi<sup>o</sup> maggiori o più di uno minore: Chemio/RT. Segue follow up\*

No fattori prognostici negativi<sup>o</sup>: RT opzionale. Segue follow up\*

Un solo fattore prognostico negativo<sup>o</sup> minore: RT. Segue follow up\*

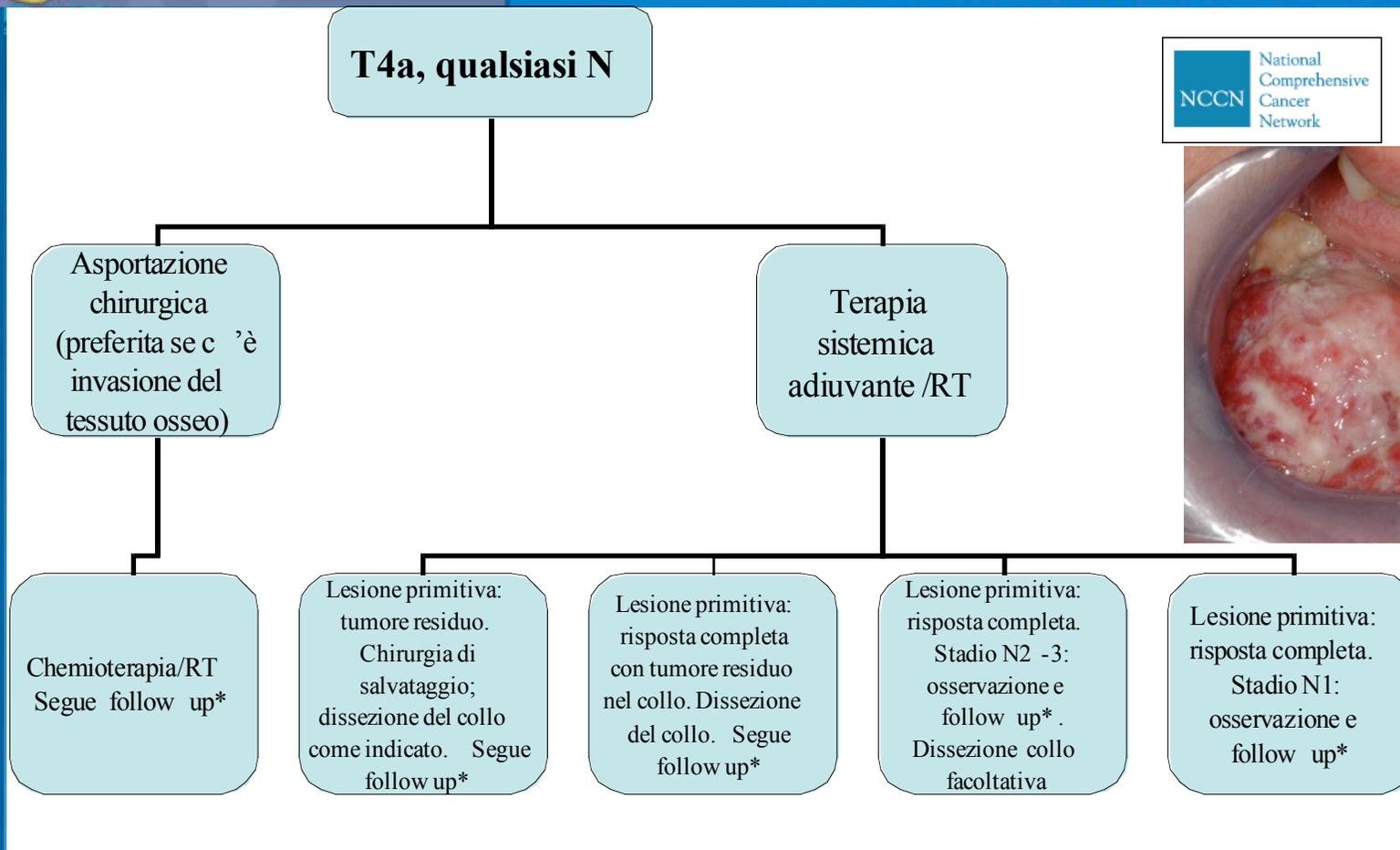
Fattori prognostici negativi<sup>o</sup> maggiori o più di uno minore: Chemio/RT. Segue follow up\*

\* Follow up: Esame fisico: 1°anno ogni 1-3 mesi; 2°anno ogni 2-4 mesi; 3° - 5° anno ogni 6-12 mesi; da 5° anno in poi ogni 6-12 mesi se il collo è stato irradiato; controllo della funzione fonatoria e della deglutizione e riabilitazione se indicata.

<sup>o</sup>Fattori di rischio: Maggiori: tumore che ha superato la capsula linfonodale e/o margini positivi. Minori: pT3 o pT4 (lesione primitiva); N2-3 (linfonodi); malattia propagata ai linfonodi di IV o V livello; invasione perineurale; embolia vascolare.

All rights reserved



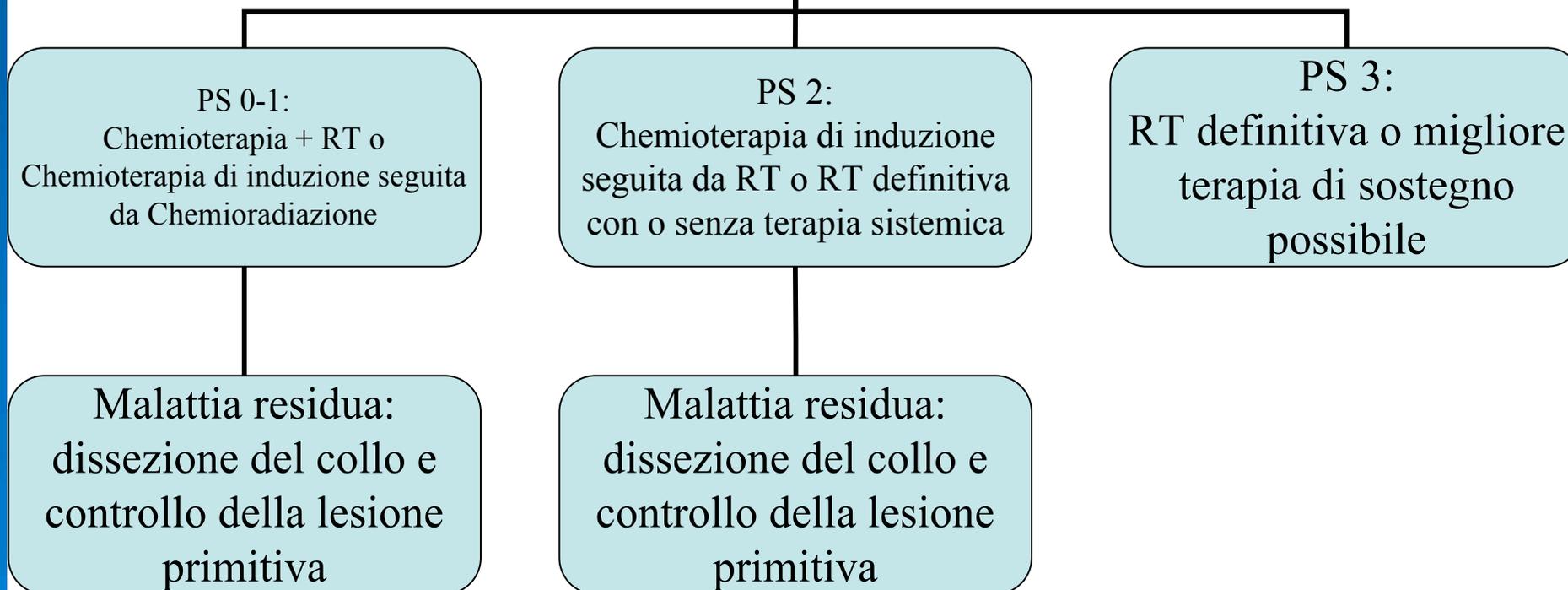


\* Follow up: Esame fisico: 1°anno ogni 1-3 mesi; 2°anno ogni 2-4 mesi; 3° - 5°anno ogni 6-12 mesi; da 5°anno in poi ogni 6-12 mesi

Diagnostica per immagini del torace in base al quadro clinico. TSH ogni 6-12 mesi se il collo è stato irradiato; controllo della funzione fonatoria e della deglutizione e riabilitazione se indicata.



# Tumore non resecabile





## CHEMIOTERAPIA

I chemioterapici possono essere somministrati come:

- terapia neoadiuvante, con intento induttivo alla terapia locoregionale,
- come terapia adiuvante, successiva alla terapia locoregionale,
- in forma integrata ai trattamenti radioterapici

*Tannock IF. General principles of chemotherapy. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1994; 143-56.*

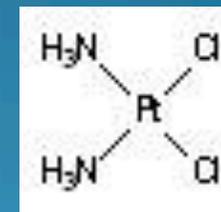


## CHEMIOTERAPIA NEO-ADIUVANTE

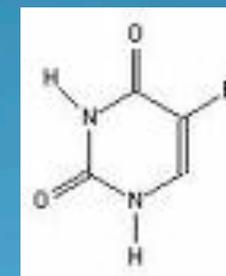
Il trattamento Neo-Adiuvante si basa sulla somministrazione di farmaci prima delle terapie locoregionali.

L'associazione Cisplatino-Fluorouracile manifesta effetto di potenziamento rispetto ai singoli farmaci, presentando elevata efficacia e relativamente bassa tossicità.

Nei pazienti con lesioni chemioresponsive è stata segnalata prognosi migliore rispetto ai pazienti con lesioni caratterizzate da risposta parziale o non responsive, anche se questo non sembra tradursi in incrementi nella sopravvivenza.



CISPLATINO



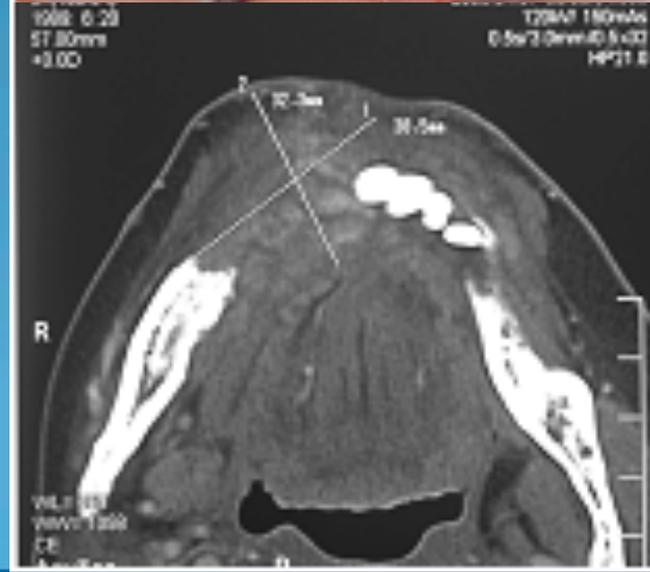
FLUOROURACILE

*Tannock IF. General principles of chemotherapy. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1994; 143-56.*

*Lefebvre JL Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN, Ann Oncol 2005 ;16 suppl 6 :7-12*



## Riduzione della massa dopo chemioterapia preoperatoria in un carcinoma alveolare infiltrante cute, mandibola e pavimento orale





## CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Nel Paziente con malattia avanzata, metastasi linfonodali multiple, invasione extracapsulare dei linfonodi, infiltrazione neoplastica endovascolare o neurale, dopo il trattamento locoregionale possono venire somministrati chemioterapici nel tentativo di perfezionare il controllo locale e contrastare la diffusione sistemica della malattia.

Risultati non incoraggianti sembrano caratterizzare questa modalità terapeutica spesso somministrata a pazienti fortemente debilitati da precedenti trattamenti.

*Tannock IF. General principles of chemotherapy. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1994; 143-56.*  
*Lefebvre JL Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN, Ann Oncol 2005 ;16 suppl 6 :7-12*



## CHEMIOTERAPIA INTEGRATA

Radio e chemioterapia somministrate in forma integrata, simultanea o alternata, vengono utilizzate nel tentativo di ottenere un potenziamento reciproco degli effetti terapeutici delle singole metodiche.

Negli ultimi anni diversi studi randomizzati hanno dimostrato che si traggono benefici in termini di sopravvivenza nel somministrare in combinazione queste metodiche.

*Tannock IF. General principles of chemotherapy. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1994; 143-56.*

*Lefebvre JL Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN, Ann Oncol 2005 ;16 suppl 6 :7-12*

*Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004, 350(19):1937-1944.*



Le modalità terapeutiche integrate vengono sovente impiegate nel trattamento di malattia avanzata con intento di conservazione d'organo e funzione, dimostrandosi efficaci nel controllo locale della malattia, purtroppo l'associazione chemio-radioterapia determina anche un livello maggiore di tossicità.

I vantaggi in termini di sopravvivenza rilevati per la chemioterapia integrata non sembrano estendersi alla terapia neoadiuvante.

*Tannock IF. General principles of chemotherapy. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1994; 143-56.*

*Lefebvre JL Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN, Ann Oncol 2005 ;16 suppl 6 :7-12*

*Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004, 350(19):1937-1944.*



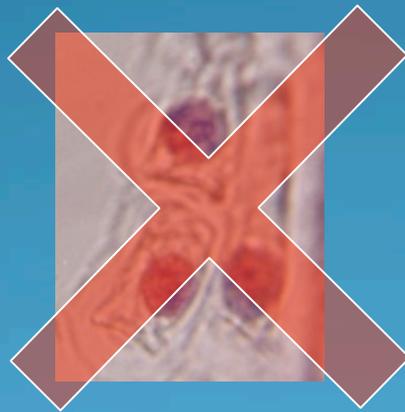
## RADIOTERAPIA

Utilizzata come terapia primaria, soprattutto nelle lesioni non avanzate, può essere somministrata in forma adiuvante, variamente combinata a chirurgia e chemioterapia in protocolli multimodali.



La dose prevista per un trattamento radiante viene definita in base ad alcune variabili (come ad esempio le caratteristiche della neoplasia, la velocità di crescita e le condizioni cliniche del paziente) e deve essere frazionata.

Il frazionamento è richiesto per ottimizzare l'effetto della terapia sul tessuto neoplastico, data la maggiore efficacia delle radiazioni ionizzanti sulle cellule in fase di duplicazione.



Oggi si suggerisce la somministrazione di una dose di 2.0 Gy/frazione, per un totale di 1000 cGy/settimana, divisi in una dose al giorno per cinque giorni.



Sono in studio schemi alternativi di frazionamento che consistono fondamentalmente in trattamenti accelerati, nei quali vengono somministrati più di 1000 cGy/settimana, o di iperfrazionamento della dose, con somministrazione di dosi minori più ravvicinate nel tempo.

*Studer G, Zwalhen RA, Graetz KW, Davis BJ, Glanzmann C: IMRT in oral cavity cancer. Radiation Oncology 2007 Apr 12;2:16*

*Bucci M, Bevan A, Roach M (2005). "Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond.". CA Cancer J Clin 55 (2): 117–34*

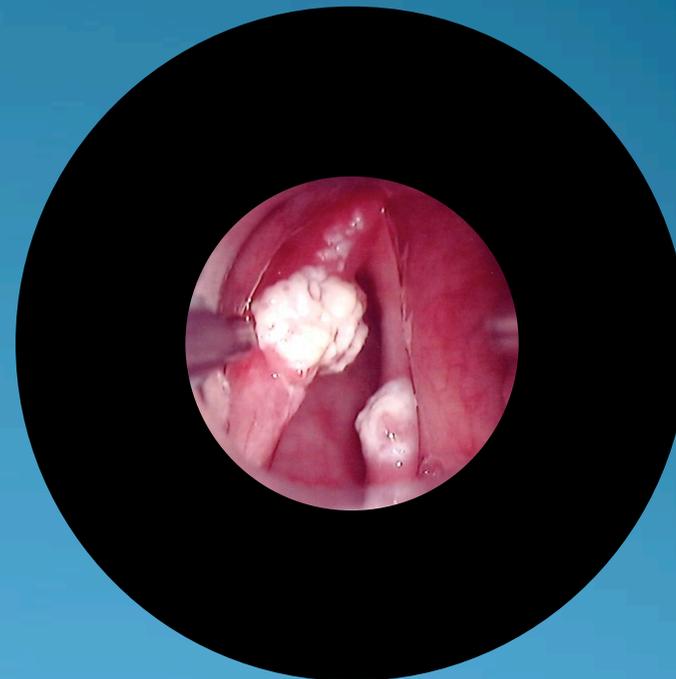
*Galvin, JM; Ezzel, G; Eisbrauch, A; Yu, C; Butler, B; Xiao, Y; Rosen, I; Rosenman, J; et al. (2004), "Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine.", Int J Radiat Oncol Biol Phys*

*Gonzalez-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Gonzalez-Moles S: Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer. Oral Oncol 2002, 38(4):394-397*

*Wendt CD, Peters LJ, Delclos L, Ang KK, Morrison WH, Maor MH, Robbins KT, Byers RM, Carlson LS, Oswald MJ: Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990, 18(6):1287-1292*

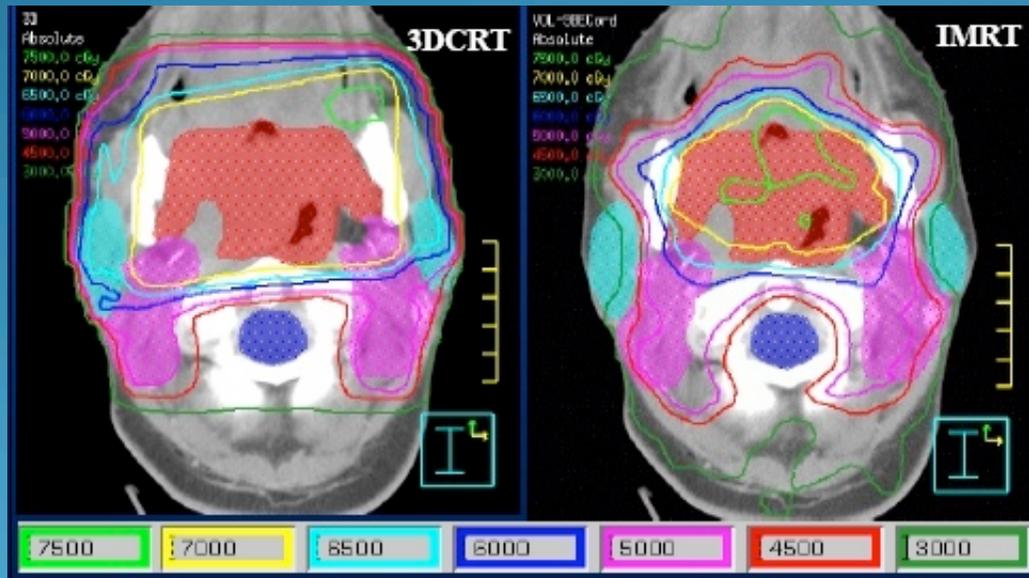


Con la radioterapia convenzionale è possibile trattare il 90% dei tumori di piccole dimensioni (T1-2, N0) mentre la prognosi per gli stadi avanzati sembra essere assai meno favorevole



In alcuni distretti, come nel caso delle neoplasie laringee, la radioterapia consente di curare una elevata percentuale di tumori preservando l'organo bersaglio

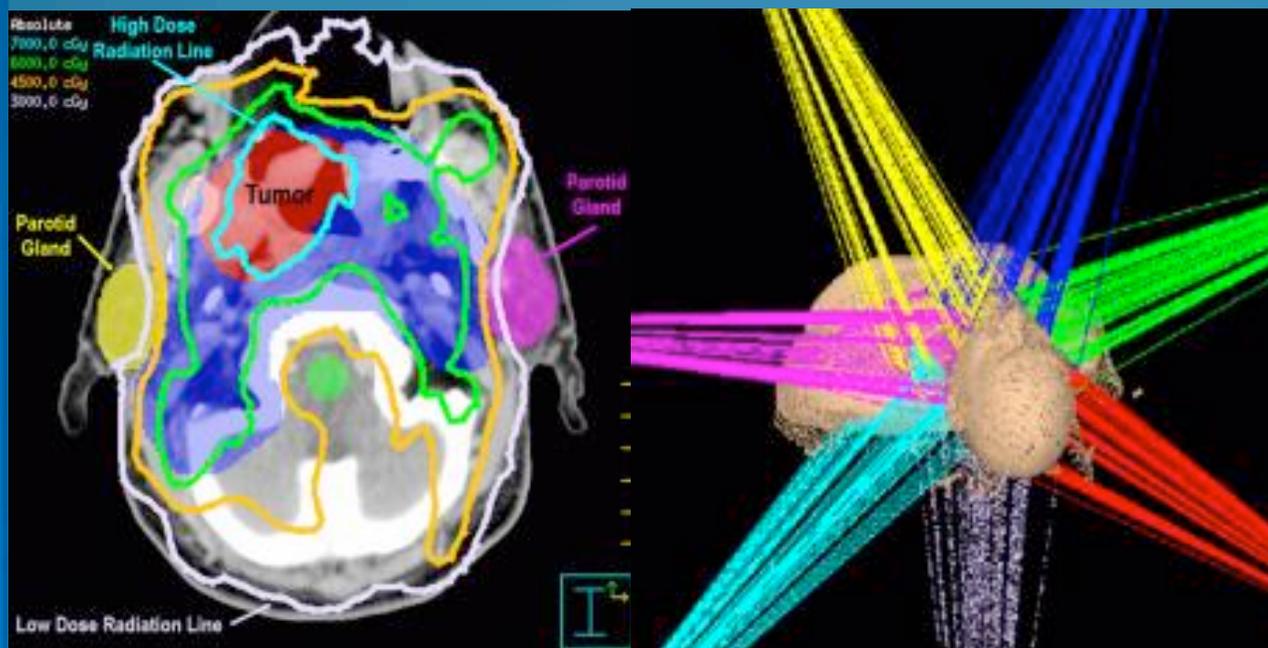
La programmazione tridimensionale computerizzata dei volumi di irradiazione (3DCRT) consente di conformare il trattamento in relazione alla morfologia della lesione in modo da contenere il livello di irradiazione a carico dei tessuti sani circostanti



Una successiva evoluzione tecnologica è rappresentata dalla IMRT o radioterapia ad intensità modulata con la quale vengono ulteriormente potenziate la selettività e la precisione del trattamento, ottimizzando il programma terapeutico in modo da conformare i gradienti sulla base delle caratteristiche anatomiche delle zone bersaglio.



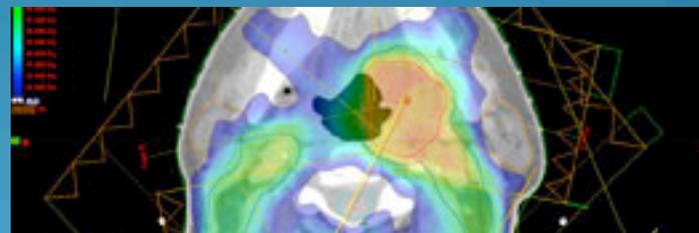
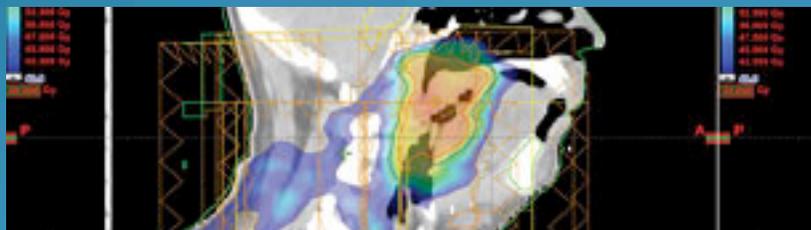
Le tecniche IMRT sono particolarmente utili nelle applicazioni sul testa-collo proprio in relazione alla complessità anatomica locale ed alla presenza, in volumi ristretti, di molti organi critici e radiosensibili (muscoli masticatori, faringei, mandibola, parenchima ghiandolare salivare, orecchio interno orecchio medio, nervo ottico).



L'IMRT risulta in questi casi vantaggiosa dato che permette di trattare spazi anatomici limitati con ripidi gradienti di dose, così da ridurre significativamente l'esposizione del tessuto sano all'irradiazione.



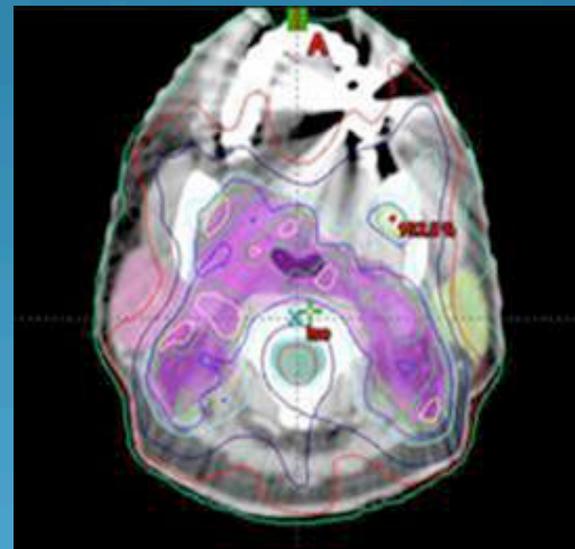
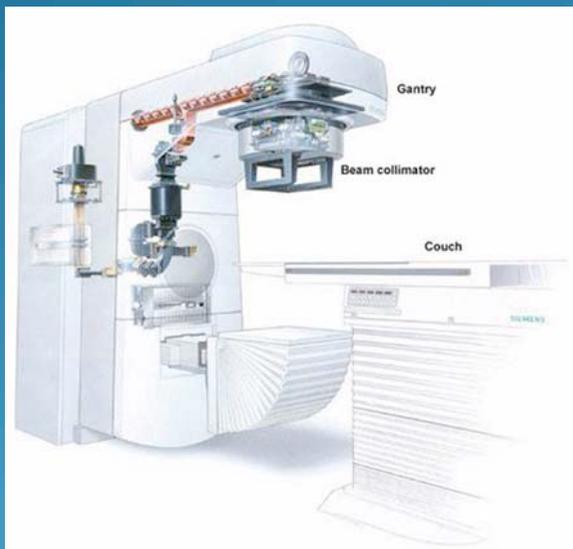
E' stata segnalata la superiorità, in termini di controllo locale della malattia, dei protocolli basati su chirurgia ed IMRT postoperatoria rispetto ad altre modalità di trattamento



La metodica trova così indicazione specifica nel caso di margini chirurgici prossimi alla neoplasia, metastasi linfonodali, stadio del tumore primitivo superiore a T1N0 o recidiva di malattia



In fase di sviluppo sono protocolli radioterapeutici IGRT (Image Guided Radiation Therapy) basati su tecniche di acquisizione di immagine in tempo reale con possibilità di aggiustamenti immediati dei campi di irradiazione



*Studer G, Zwahlen RA, Graetz KW, Davis BJ, Glanzmann C: IMRT in oral cavity cancer. Radiation Oncology 2007 Apr 12;2:16*

*Bucci M, Bevan A, Roach M (2005). "Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond.". CA Cancer J Clin 55 (2): 117–34*

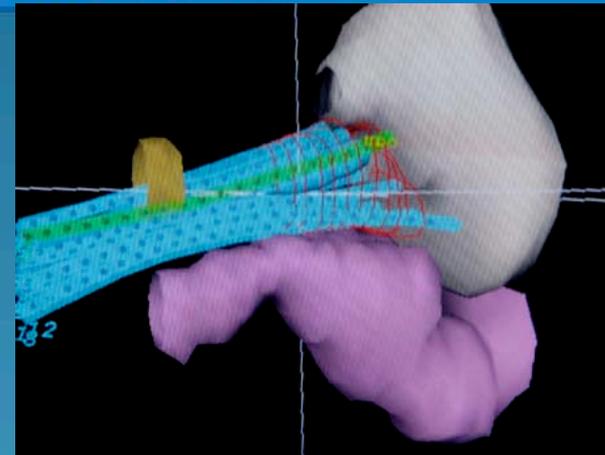
*Galvin, JM; Ezzel, G; Eisbrauch, A; Yu, C; Butler, B; Xiao, Y; Rosen, I; Rosenman, J; et al. (2004),*

*"Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine.", Int J Radiat Oncol Biol Phys*



## BRACHITERAPIA

Alternativa alla radioterapia convenzionale è la brachiterapia, i cui eccellenti risultati, con controllo locale superiore all'80% negli stadi iniziali (T1-T2 N0) per alcune sedi, dimostrano l'efficacia della tecnica su neoplasie di volume contenuto



La brachiterapia può garantire ottimi risultati con minori danni collaterali e rende possibile, ove necessario, effettuare terapia radiante convenzionale successiva in aree non irradiate, come può essere richiesto in caso di un secondo carcinoma primario. Promettente sembra la resezione chirurgica seguita da brachiterapia ad alte dosi che permetterebbe un miglior controllo della neoplasia in pazienti ad alto rischio

*Lapeyre M, Ballet MA, Racadot S, Geoffroy L, Kaminsky MC, Hoffstetter S, Dolivet G, Toussaint B, Luporsi E, Postoperative brachytherapy alone and combined postoperative radiotherapy and brachytherapy boost for squamous cell carcinoma of the oral cavity, with positive or close margins. Peiffert D, Head Neck 2004 Mar; 26(3): 216-23*  
*Narayana A, Cohen GN, Zaider M, Chan K, Lee N, Wong RJ, Boyle J, Shana A, Kraus D, Shan J, Zelefsky MJ, High-dose rate interstitial brachytherapy in recurrent and previously irradiated head and neck cancers--preliminary results. Brachytherapy, 2007 Apr-Jun; 6(2): 157-63*



## Terapia chirurgica

Le lesioni che interessano il cavo orale sono nel 95% dei casi carcinoma spinocellulare. La prognosi risulta però differente in relazione alla regione anatomica colpita

La sede più colpita è il labbro, seguita da lingua e pavimento orale.

La sopravvivenza a 5 anni varia dall'85-95% per i tumori del labbro al 25-30% per i tumori del trigono retromolare

*Sede (sopravvivenza a 5 anni, N-, tutti gli stadi)*

labbro 80% - 90%, pavimento e gengiva 50-70%,  
lingua 50%, guancia 40% - 65%, palato duro 23% - 59%

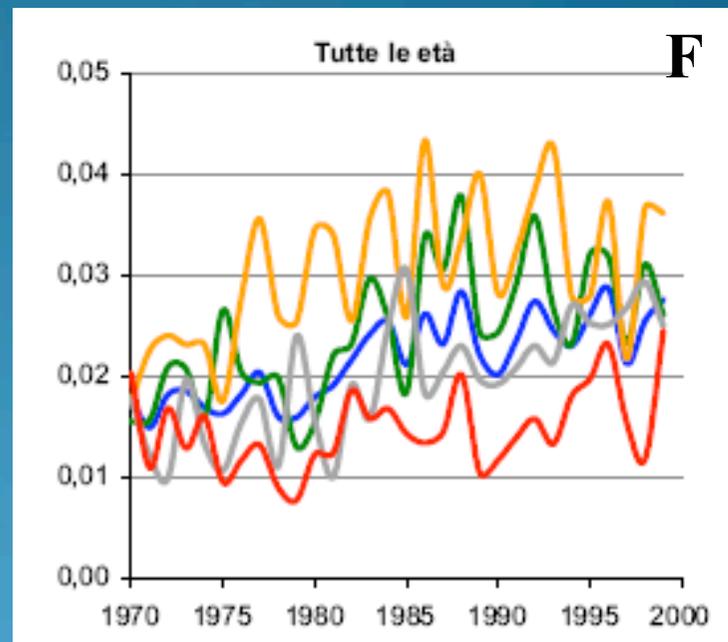
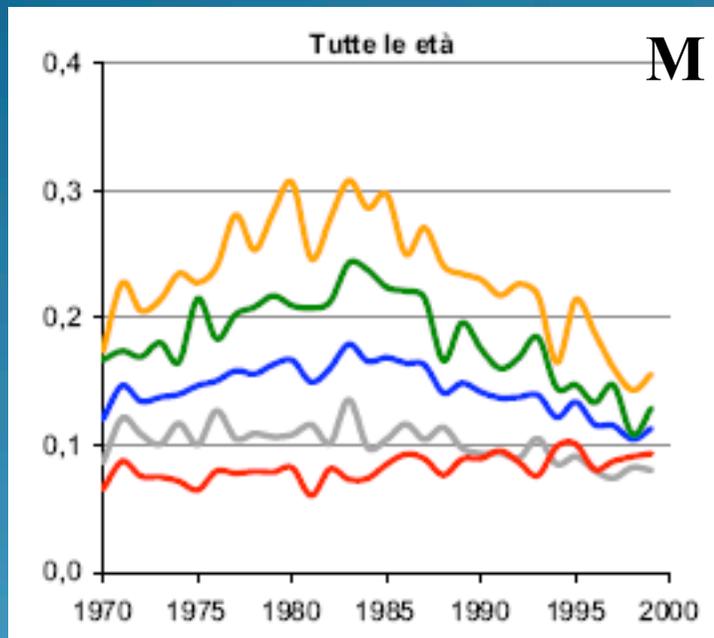
*Invasione ossea (sopravvivenza a 5 anni)*

peggioramento prognostico del 25% circa

*F. Chiesa, S. Mauri, N. Tradati, L. Calabrese, G. Giugliano, C. Castellani e S. Ponzi: Fattori Prognostici in Oncologia Cervico-Facciale, definizione e criteri di valutazione. A cura di F. Chiesa M. Squadrelli Saraceno - Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I. Pacini Editore, 1998*



Mortalità per tumori del cavo orale in Italia (tassi standardizzati per 100.00 residenti)



— ITALIA   
 — NORD OVEST   
 — NORD EST   
 — CENTRO   
 — SUD E ISOLE

*Stadio di malattia (sopravvivenza a 5 aa)*  
 73% (stadio I), 65% (stadio II), 57% (stadio III), 17% (stadio IV)  
 (un terzo dei tumori orali è diagnosticato allo stadio I o II)

All rights reserved



La perdita di funzione conseguente alla resezione della neoplasia  
rende ragione del favore incontrato  
da alternative non chirurgiche





Negli stadi iniziali i risultati ottenibili con la terapia chirurgica e con la radioterapia sono simili.

Nelle lesioni avanzate i migliori risultati garantiti dalla terapia chirurgica orientano verso questa scelta.



Il concetto di radicalità chirurgica va applicato, laddove possibile, all'intera malattia neoplastica tecnicamente aggredibile e all'unità "tumore primitivo-rete linfatica".

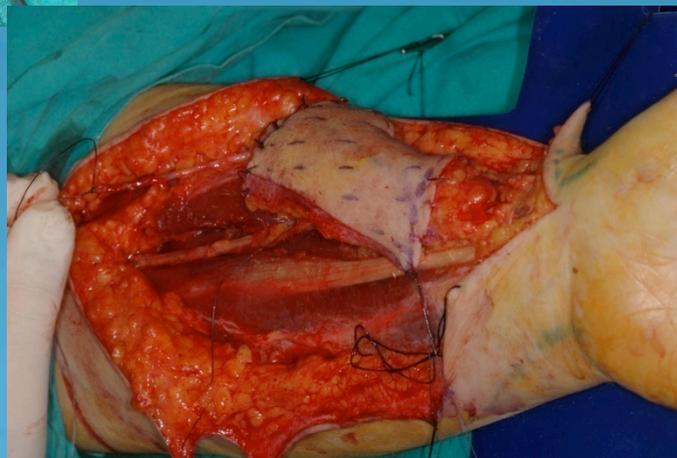
*F. Chiesa, S. Mauri, N. Tradati, L. Calabrese, G. Giugliano, C. Castellani e S. Ponzi: Fattori Prognostici in Oncologia Cervico-Facciale, definizione e criteri di valutazione. A cura di F. Chiesa M. Squadrelli Saraceno. Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I. Pacini Editore, 1998*



## Problematiche relative al trattamento chirurgico



Limiti di resezione e  
chirurgia demolitiva



Ricostruzione chirurgica



Trattamento delle  
metastasi laterocervicali



## Individuazione dei limiti della neoplasia

Nella pianificazione della resezione:

- l'incisione andrebbe condotta a 15-20 mm dal margine della neoplasia
- nell'esecuzione dell'incisione è opportuno evitare eccessive trazioni sui tessuti
- l'entità della contrazione tissutale postincisionale è variabile in relazione al tipo di tessuto e valutabile intorno al 50%
- la distanza del resecato dal tumore influenza la strategia terapeutica successiva



All'esame istologico risulta infiltrazione marginale in circa il 15% dei pazienti operati.

Nel 10-30% dei casi con margini di resezione indenni da infiltrazione all'esame istologico, si osserva recidiva locale.

E' ipotizzabile che che l'infiltrazione neoplastica marginale residua sfugga, in un certo numero di casi, all'esame istologico o che cellule precancerose diffuse nell'ambito della mucosa possano procedere autonomamente verso la cancerizzazione.

Byers RM, Bland KI, Borlase B, Luna M.

The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. Am J Surg 1978; 136: 525-8.

Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL.

The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 833-7.

Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of positive margins in surgically resected epidermoid carcinomas. Head Neck Surg 1978; 1: 107-11.

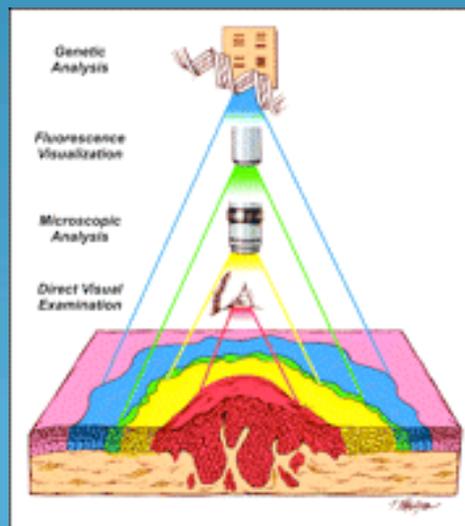


E' possibile che un criterio generico di distanza di sicurezza dal margine del tumore non sia sempre appropriato, che le regole che devono guidare il chirurgo nella resezione siano differenti e che vadano definite tenendo conto di criteri anatomici, funzionali, di organizzazione tissutale o di altre variabili.





Vengono proposte varie metodiche per migliorare la valutazione dei margini di resezione, fra le quali ricordiamo l'applicazione del blu di toluidina, l'utilizzazione di fenomeni di luminescenza tissutale chemioindotta, l'analisi dell'autofluorescenza tissutale della mucosa sotto stimolazione luminosa a determinate lunghezze d'onda o l'analisi di markers molecolari.

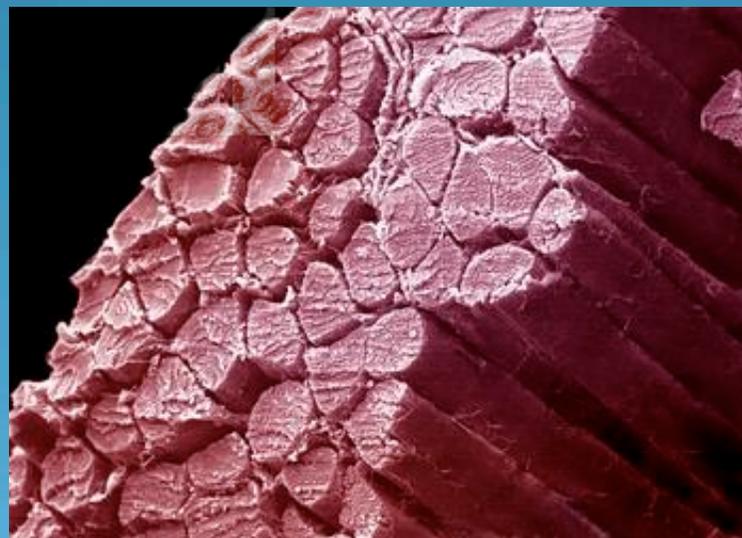




## Chirurgia del tumore primitivo

La neoplasia si espande seguendo vie preferenziali (vasi, nervi, fibre muscolari).

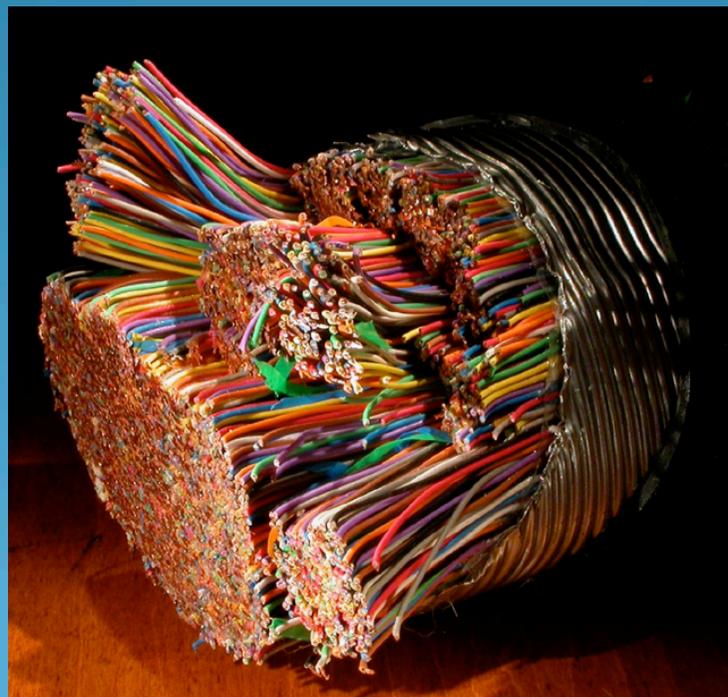
Il fronte di infiltrazione neoplastica varia in relazione al decorso delle fibre muscolari



e alla presenza di strutture anatomiche (fasce, setti, lamine, periostio) le quali ostacolano la diffusione della neoplasia.



Individuando le vie di progressione preferenziale della neoplasia è possibile applicare principi di selettività chirurgica su T e razionalizzare la definizione dei limiti di resezione.





La sezione del comparto anatomico segue le vie di diffusione preferenziali della neoplasia, riducendo il rischio di permanenza su T.



Chirurgia compartimentale nei tumori della lingua: criteri per una chirurgia radicale.  
Risultati preliminari.

L. Calabresi, V. Rossi, R. Bruschini, J. Kraus, F. Chiesa

XXVI Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI; Udine 20-21 Settembre 2002

Il danno funzionale è identico in caso di sezione parziale o di asportazione completa di un muscolo.

Sulla base di queste considerazioni si può ricorrere alla chirurgia compartimentale che prevede la disinserzione all'origine del muscolo infiltrato piuttosto che la sezione a distanza arbitraria dalla neoplasia.



In questo modo è possibile pianificare l'entità della perdita tissutale e progettare con maggiore semplicità le procedure ricostruttive.

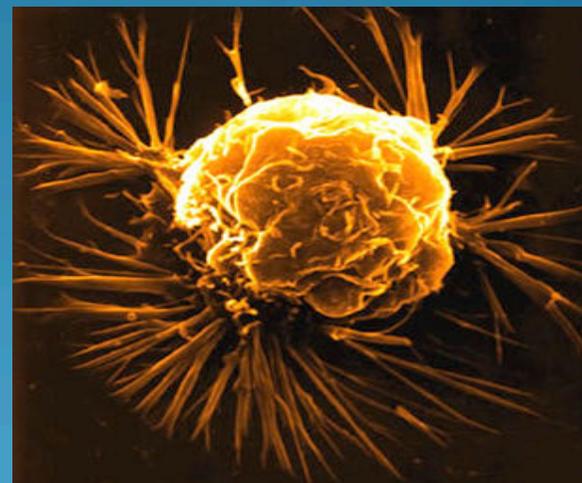
Chirurgia compartimentale nei tumori della lingua: criteri per una chirurgia radicale. Risultati preliminari.

L. Calabresi, V. Rossi, R. Bruschini, J. Kraus, F. Chiesa

XXVI Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI; Udine 20-21 Settembre 2002



Alcune caratteristiche relative al tumore primario e ai linfatici locoregionali, come il rilievo di emboli neoplastici o l'infiltrazione extracapsulare linfonodale, possono essere considerati indici predittivi di tendenza alla metastatizzazione



Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, et al.

*Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. Review. Oral Oncol 2002;38:747-51.*

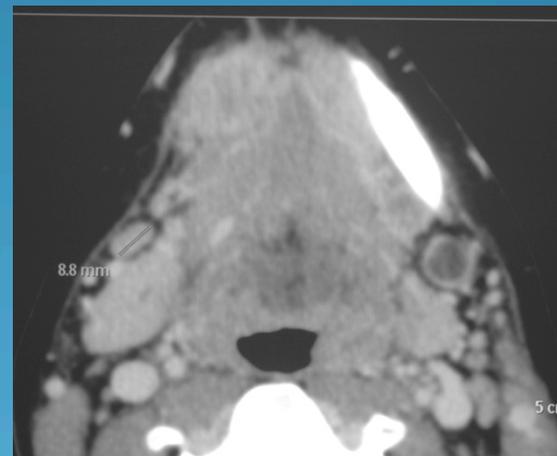
Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K.

*Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. Head Neck 2003;25:451-6.*



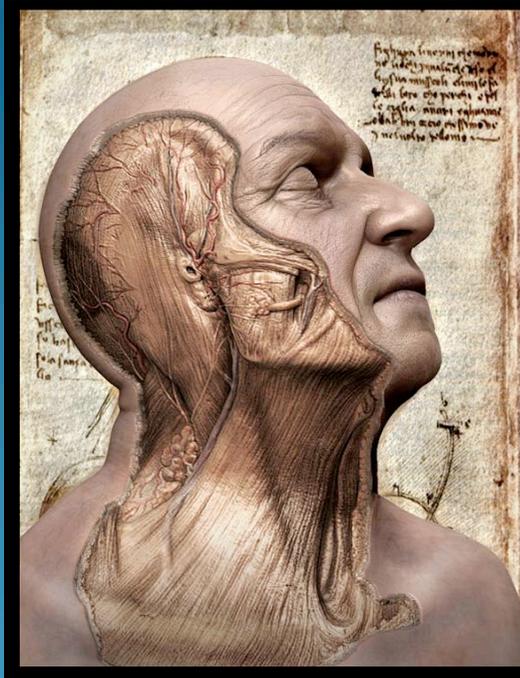
## Chirurgia delle metastasi laterocervicali

In oltre il 50% dei casi si registrano metastasi linfatiche, che rappresentano un fattore prognostico negativo



Barzan L, Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122:1299-302.

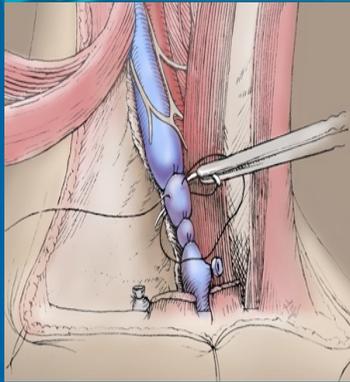
L.P. Kowalski, A. Sanabria. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence Acta Otorhinolaryngol Ital 2007;27:113-117



Le procedure chirurgiche su T variano profondamente in relazione alla sede. La chirurgia delle metastasi linfatiche prevede invece procedure standardizzate indipendenti dalla sede della neoplasia.

Le linfadenectomie radicali, funzionali o selettive, possono essere condotte simultaneamente alla exeresi su T e, se possibile, effettuate in blocco.

Il trattamento può essere differito per scelta terapeutica.



## Linfoadenectomia Radicale

### *Indicazioni*

adenopatie di diametro massimo superiore a 3 cm  
adenopatie fisse  
adenopatie multiple (più di 3).

## Linfoadenectomia Funzionale

dissezione delle fasce cervicali, conservazione della vena giugulare interna, del muscolo sternocleidomastoideo e del nervo accessorio spinale

### *Indicazioni*

assenza di adenopatie clinicamente apprezzabili  
adenopatie inferiori a 3 cm, mobili, in numero non superiore a 3.

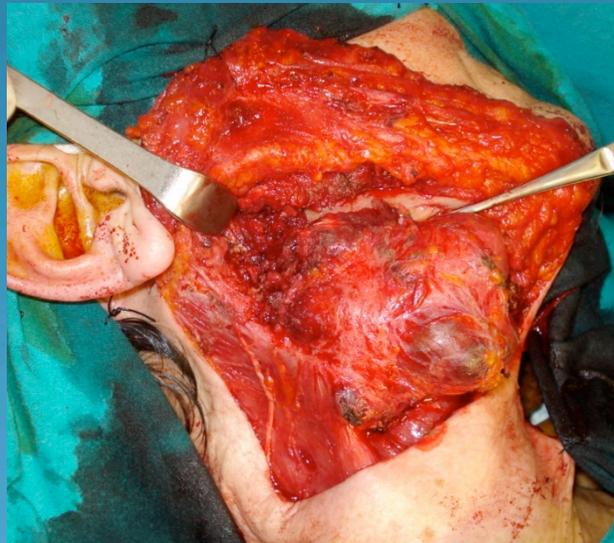
## Linfoadenectomia Selettiva

dissezione esclusiva dei livelli a rischio (I, II, e III per il cavo orale)

### *Indicazioni*

assenza di adenopatie palpabili

La linfadenectomia radicale prevede l'asportazione delle strutture linfatiche unitamente al muscolo sternocleidomastoideo, alla vena giugulare interna e ad altre strutture di rilievo anatomo-funzionale, anche se non coinvolte da patologia neoplastica.



La valutazione critica relativa al sacrificio, non necessario in termini oncologici, di strutture funzionalmente utili come nervo spinale, muscolo sternocleidomastoideo e vena giugulare interna ha condotto allo sviluppo di linfadenectomie maggiormente conservative.



Le metastasi interessano di solito gruppi linfonodali predicibili.

Questa definizione ha permesso di standardizzare procedure chirurgiche efficaci, a bassa invasività ed applicabili selettivamente ai livelli del collo a rischio.

Vi sono comunque pareri contrastanti riguardo alla estensione delle linfoadenectomie (complete vs. limitate) e alla indicazione di interventi profilattici in cN0.



### Head and Neck Nodes

- Preauricular
- Posterior auricular
- Occipital
- Tonsillar
- Submandibular
- Submental
- Superficial cervical
- Posterior cervical
- Deep cervical
- Supraclavicular

Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. The American Journal of Surgery 1994; 168: 494-8.

La bassa invasività della procedura selettiva la rende indicata:

- nei tumori N0 in considerazione dell' elevata incidenza di metastasi occulte ( oltre il 20% dei casi)
- nelle lesioni con caratteristiche di microinvasività, potenzialmente in grado di metastatizzare, avendo superato la lamina basale
- a scopo curativo in presenza di metastasi laterocervicali se associata a radioterapia postoperatoria  
(i risultati ottenuti sarebbero sovrapponibili a quelli propri della linfadenectomia radicale o modificata)



Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence  
L.P. Kowalski, A. Sanabria Acta Otorhinolaryngol Ital 2007;27:113-117



I criteri di sincronicità terapeutica e chirurgia “en bloc” appaiono meno fondamentali di quanto ritenuto sino ad oggi.

La linfadenectomia può essere eseguita unitamente alla resezione della neoplasia, può essere sincrona, ma non in continuità con la resezione della neoplasia primitiva o anche differita di 30-40 giorni.

*Tesseroli MA, Calabrese L, Carvalho AL, Kowalski LP, Chiesa F.:  
Discontinuous vs. in-continuity neck dissection in carcinoma of the oral cavity.  
Experience of two oncologic hospitals. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006 Dec;26(6):350-5*

*Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, Snow GB. Discontinuous vs in-continuity neck dissection in carcinoma of the oral cavity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991 Sep;117(9):1003-6*



Fino al 38% dei pazienti classificati cN0 presentano micrometastasi occulte.  
Questi casi beneficerebbero della biopsia del linfonodo sentinella, che sembra potersi considerare una procedura valida nei casi T1-T2  
( accuratezza dell'esame: 97%)

- Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C et al. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123: 145-8.
- Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. Supraomohyoid neck dissection. Am J Surg 1996; 172: 650-3.
- Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. The american Journal of Surgery 1994; 168: 494-8.
- Byers RM, Weber RS, Andrews T et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma the oral tongue. Head Neck 1997; 19: 14-9.
- Van den Brekel MW, Stel HV, van der Valk P et al. Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. Eur Arch Otorhinolaryngol 1992; 249: 349-53.
- Shoib T, Soutar DS, MacDonald G, et al. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. Cancer 2001;91:2077-83.



Byers et al. riferiscono che nel 15.8% dei casi (studio su 277 pazienti) erano rilevabili “skip metastases” come unica manifestazione della malattia a livello del collo dopo chirurgia selettiva (recidive dopo dissezioni non comprendenti tutti i 5 livelli).

In altre casistiche sono menzionate localizzazioni controlaterali rilevate con linfoscintigrafia (processo metastatico non sequenziale)

Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997; 9:14–9.

Kowalski LP, Bagietto R, Lara JRL, et al. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* 1999; 21:104–10.



## Chirurgia Ricostruttiva

I problemi cui deve far fronte la chirurgia ricostruttiva del cavo orale sono strettamente dipendenti dalla anatomia, dalla specializzazione e dall'organizzazione funzionale dei tessuti costituenti la sede lesa, pertanto ciascuna localizzazione presenta necessità ricostruttive specifiche

### Principi ricostruttivi:

I lembi rivascularizzati consentono di ricostruire facilmente demolizioni molto ampie e di migliorare la qualità di vita del paziente oncologico



Possono venire impiegati più lembi in associazione



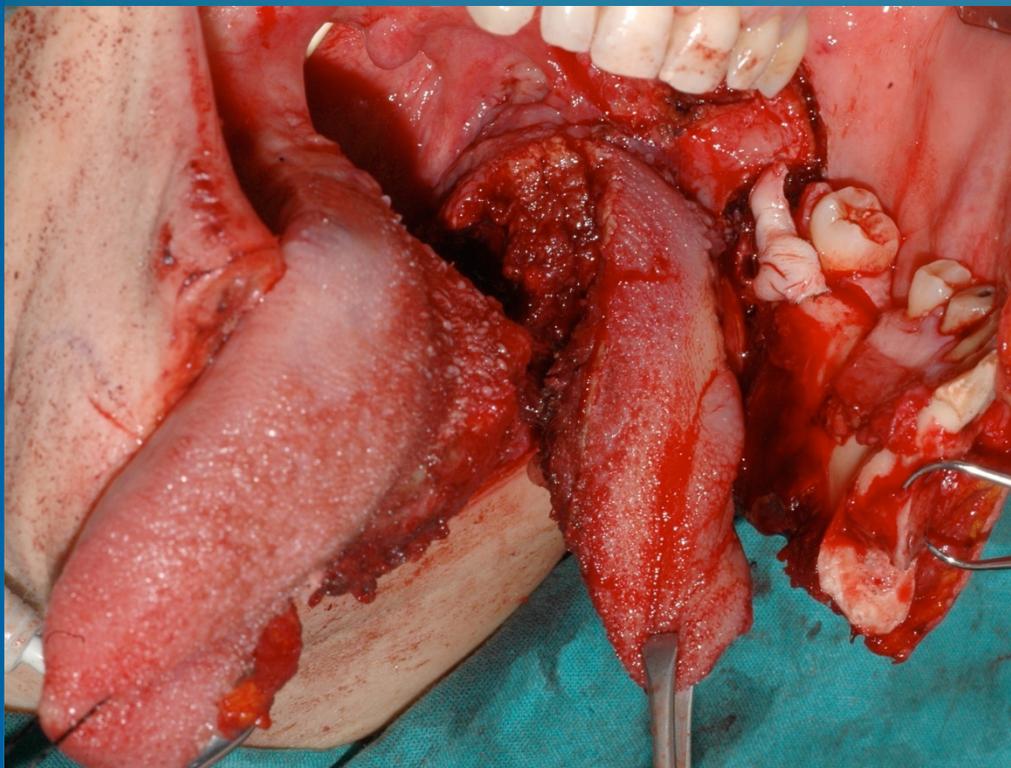
Aumentando le potenzialità di riabilitazione aumenta anche l'attenzione alle caratteristiche funzionali delle procedure ricostruttive:

Lembi liberi funzionalizzati - Riabilitazione protesica del cavo orale

B. Bianchi, S. Ferrari, T. Poli, F. Bertolini, T. Raho, E. Sesenna

Oromandibular reconstruction with simultaneous free flaps: Experience on 10 cases

Acta Otorhinolaryngol Ital 2003,23:281-290



L'obiettivo ricostruttivo dopo glossectomia è connesso all'estensione del difetto linguale o dei tessuti adiacenti (pavimento della bocca) e prevede di evitare l'anchiloglossia, di bilanciare la deviazione del segmento linguale residuo e di ripristinare una massa tissutale in grado di garantire il suggello palatale necessario alla fonazione ed alla progressione del bolo.

Christopher Muller, M.D.

Free Flap Reconstruction of Head and Neck Defects

Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology May 22, 2002



La perdita dell'arco mandibolare anteriore determina perdita del supporto labiomentoniero, della sensibilità del labbro, malocclusione, retrognazia e deformità associata a incompetenza labiale con inabilità fonatoria e masticatoria. Metodi ricostruttivi basati su innesto osseo non rivascularizzato e placche di ricostruzione sono soggetti a maggior rischio di insuccesso, risultati estetici e funzionali insoddisfacenti tanto che alcuni operatori ritengono indispensabile l'impiego di lembi rivascularizzati. Lembi compositi (SCM e clavicola, pettorale e costa, trapezio con spina della scapola, latissimo con costa) sono stati impiegati ma presentano maggiore probabilità di insuccesso rispetto a lembi rivascularizzati di fibula, cresta iliaca, scapola o radio.

Christopher Muller, M.D.

Free Flap Reconstruction of Head and Neck Defects

Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology May 22, 2002



Le mucose del cavo orale e dell'orofaringe sono delicate e sottili.

L'obiettivo ricostruttivo in questo caso prevede di ricreare un rivestimento in grado di prevenire fistole salivari e contratture cicatriziali, tale da mantenere la mobilità linguale, da non ostacolare la fonazione la deglutizione e la masticazione.

I lembi miocutanei sono a volte ingombranti per ricostruire strutture così delicate.

Lembi rivascularizzati fasciocutanei o digiunali trovano qui indicazione.

Christopher Muller, M.D.

Free Flap Reconstruction of Head and Neck Defects

Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology May 22, 2002



Il trasferimento di cute per la ricostruzione del versante mucoso del cavo orale pone alcuni problemi legati all'adattamento del lembo, alla presenza di annessi cutanei, alle caratteristiche qualitative della neomucosa



Forse ciò che è importante è il disporre di tessuto molle in quantità adeguata e con adeguato apporto vascolare.

Il rivestimento endorale del lembo può non essere indispensabile.

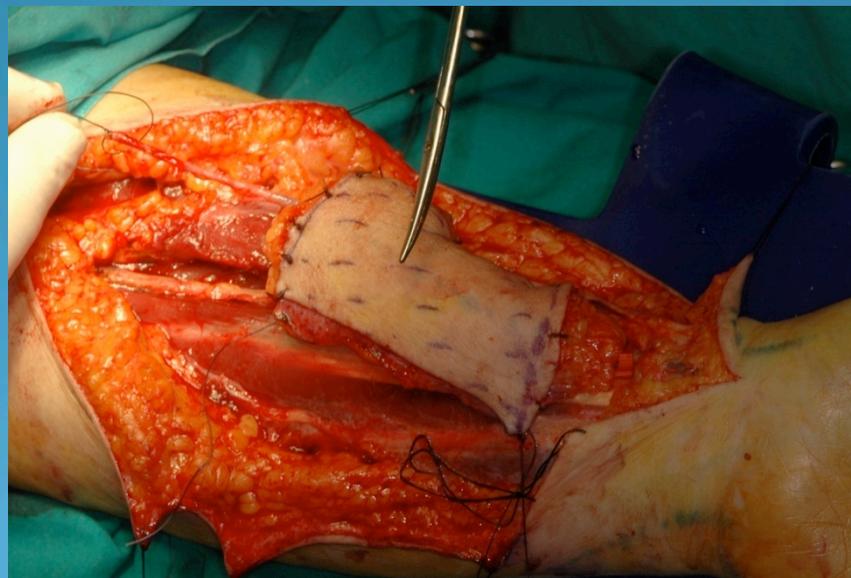


La rimucosizzazione spontanea della superficie endorale del lembo consente una guarigione favorevole



## Lembo radiale o antibrachiale

Il lembo radiale è uno dei lembi fascio-cutanei maggiormente utilizzati nella fase ricostruttiva post-oncologica del distretto cervico-facciale.





## Lembo libero di Fibula

Descritto nel 1979 da Taylor

Utilizzato per la ricostruzione della mandibola nel 1987.

La tecnica è stata poi migliorata da Hidalgo nel 1989.



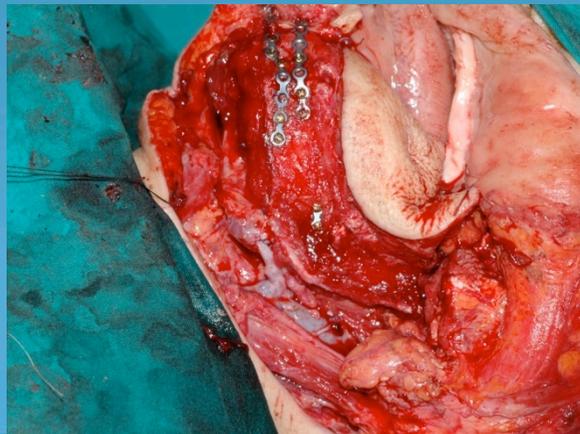
Il lembo può essere osseo o osteomiocutaneo.

L'apporto vascolare è fornito dall'arteria peroneale (diametro compreso fra gli 1,5 ed i 4 mm) e dalle due vene comitanti.

L'arteria peroneale fornisce supporto vascolare sia per via endostale che per via periostale (ciò rende possibile la ricostruzione della mandibola con le curvature caratteristiche senza compromettere l'apporto vascolare).

Il peduncolo vascolare può essere allungato anastomizzando la parte prossimale ed utilizzando il perone distale. Il lembo può essere funzionalizzato, comprendendo nel prelievo il nervo surale.

La lunghezza, lo spessore e la consistenza dell'osso risultano particolarmente vantaggiosi nella ricostruzione dei mascellari e consentono l'applicazione di impianti osteointegrati.



## Lembo anterolaterale di coscia

- Descritto nel 1983 da Baek
- E' un lembo fasciale o fascio-cutaneo irrorato dalle arterie perforanti che originano dall'arteria femorale profonda
- La variante descritta da Song nel 1984 prevede la realizzazione di un lembo fasciomiocutaneo irrorato dalle arterie perforanti originatesi dal ramo laterale circonflesso dell'arteria femorale e dalle vene concomitanti.
- Il lembo può essere funzionalizzato se fornito di apporto sensoriale mediante l'associazione del nervo femorale cutaneo laterale.



*Song YG, Chen GZ, Song YL. The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. Br J Plast Surg. 1984 Apr;37(2):149-59.*

*Baek, S. M.: Two new cutaneous free flaps: The medial and lateral thigh flaps. Plast. Reconstr. Surg. 71:354, 1983*



## Lembo libero di muscolo Retto Addominale

Estremamente versatile, è utilizzato per la ricostruzione di estesi deficit dei tessuti molli nella testa e collo.

Può essere prelevato come semplice lembo muscolare o come lembo muscolocutaneo.

Il peduncolo vascolare di 8-10 cm di lunghezza corrisponde alle arterie epigastriche superiore ed inferiore che sono vasi di grandi dimensioni (3-4mm) normalmente non presentano varianti anatomiche e giungono ad irrorare anche la pelle attraverso arterie perforanti.

L'abbondante pannicolo adiposo può creare qualche difficoltà nell'utilizzazione del tessuto cutaneo e vi è il rischio di ernie addominali o laparoceli post operatori.

*Drever, J.: Closure of the donor defect for breast reconstruction with rectus abdominus myocutaneous flaps. Plast Reconstr Surg 76:558-567, 1985*



## Lembo libero di cresta iliaca

Il lembo libero di cresta iliaca, basato sull'arteria circonflessa iliaca profonda, viene normalmente utilizzato come lembo osteomiocutaneo per la ricostruzione dei mascellari.



La ricostruzione con lembi liberi è costosa, a volte complessa, gravata da un decorso postoperatorio più impegnativo e possibilità di complicanze a carico del sito donatore.

Per ogni problema ricostruttivo devono essere considerate tutte le possibilità, dalla più semplice alla più complessa:

- 1) Guarigione per seconda intenzione
- 2) Chiusura primaria
- 3) Innesti cutanei
- 4) Lembi locali
- 5) Lembi miocutanei
- 6) Lembi liberi

*Christopher Muller, M.D.*

*Free Flap Reconstruction of Head and Neck Defects*

*Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology*

*May 22, 2002*

Normalmente vi sono più opzioni fra cui scegliere e non è detto che un lembo libero sia la soluzione migliore.

La ricostruzione chirurgica prevede opzioni chirurgiche standardizzate, tuttavia occorre ricordare che le eccezioni si verificano frequentemente e che non tutti i pazienti con problematiche riabilitative simili beneficiano della stessa opzione ricostruttiva.



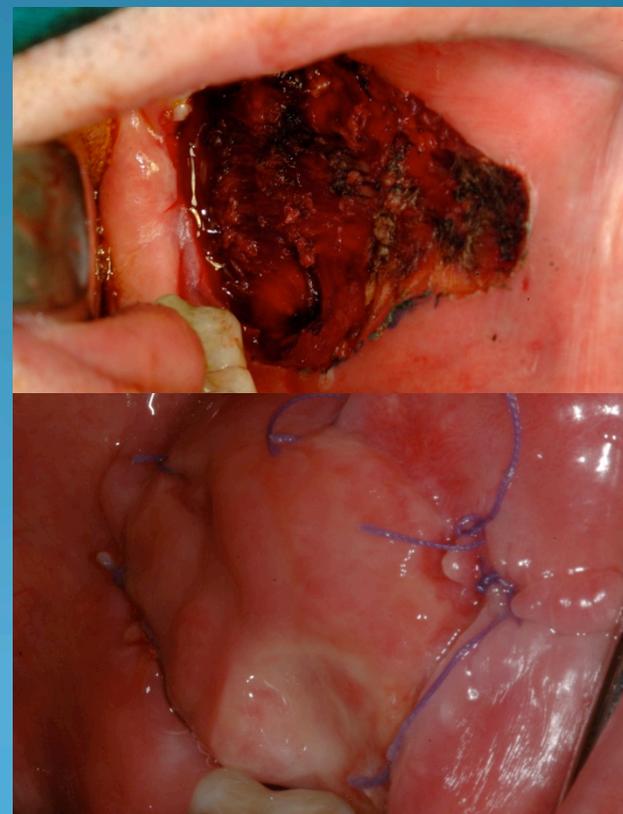
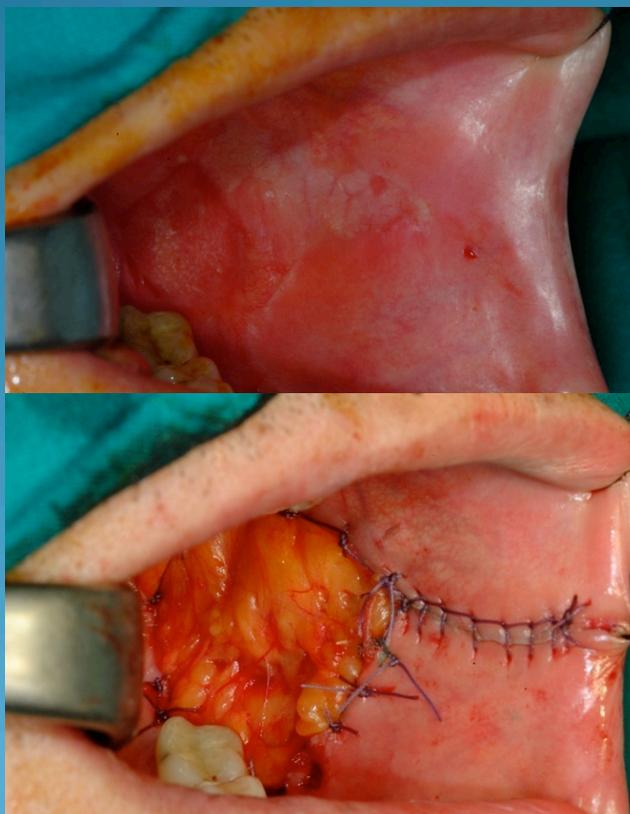
## Chiusura per prima intenzione Innesti

Possono essere utilizzati nelle lesioni di minore entità, ove non siano da temere reliquati estetici e funzionali



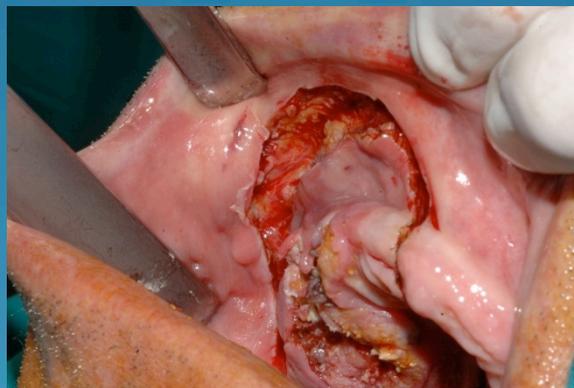
## Lembi locoregionali

Sono di semplice esecuzione, molto versatili, caratterizzati da notevole vitalità e presentano elevate caratteristiche tissutali





## Lembo di muscolo temporale



Ideale per le ricostruzioni del terzo medio della faccia

Particolare indicazione nella ricostruzione del palato e del pavimento orbitario  
dopo resezione del mascellare

## Lembo miocutaneo di pettorale

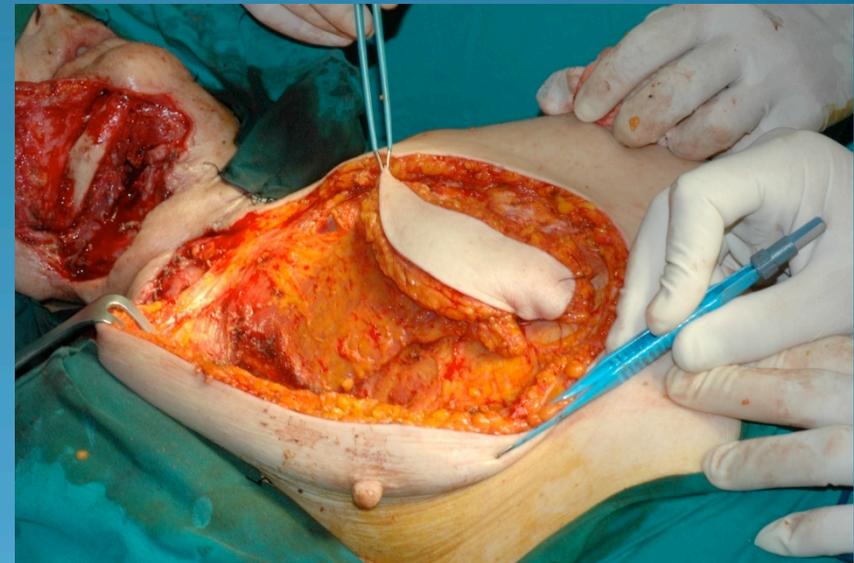
Il lembo di pettorale è stato ampiamente utilizzato dopo che Ariyan e Cuono ne hanno illustrato le potenzialità come strumento per la ricostruzione post-oncologica dell'estremo cefalico.

### Caratteristiche

- Versatilità
- Vitalità del lembo
- Lunghezza del peduncolo vascolare
- Semplicità di esecuzione

Indicazione elettiva:

ricostruzione del terzo inferiore della faccia.



*Ariyan S, Cuono C.: Use of the pectoralis major myocutaneous flap for reconstruction in large cervical facial or cranial defects. Am J Surg 1980; 140:503*



**Autore:**

Prof. Sandro Pelo

Università Cattolica del Sacro Cuore

Policlinico Universitario “Agostino Gemelli”

Complesso Integrato Columbus

U.O. di Chirurgia Maxillo Facciale

Direttore: Prof. Sandro Pelo