

Linee Guida sul “Cancro della Laringe”

Coordinatore: Prof. Marco de Vincentiis
Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

Board di redazione

Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Prof. Fausto Chiesa, Chirurgia

Università di Roma

Prof. Enrico Cortesi, Oncologia

Ospedale Forlanini, Roma

Prof. Vittorio Donato, Radioterapia

Board di revisione

Università di Brescia

Prof. Antonio Antonelli

Università di Pavia

Prof. Stefano Bastianello

Università Vita-Salute, San Raffaele, Milano

Prof. Mario Bussi

Ospedale San Giovanni, Roma

Prof. Angelo Camaioni

P.O. di Avezzano

Prof. Fulvio Carluccio

Azienda USL di Cesena

Prof. Delfo Casolino

Policlinico Universitario SS Annunziata, Chieti

Prof. Adelchi Croce

Ospedale V. Fazzi, Lecce

Prof. Michele De Benedetto

Università di Firenze

Prof. Enrico De Campora

Università di Bari

Prof. Luciano Fiorella

Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

Prof. Andrea Gallo

Università di Brescia

Prof. Piero Nicolai

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof. Gaetano Paludetti

Ospedale San Giovanni Calabita, Roma

Prof. Marco Radici

Ospedale Civile di Vittorio Veneto

Prof. Giuseppe Rizzotto

Istituto Regina Elena, Roma

Prof. Giuseppe Spriano

Azienda Ospedaliera di Padova

Prof. Alberto Staffieri

Ospedale San Giovanni Bosco, ASL NaI, Napoli

Prof. Giuseppe Tortoriello

Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento

Prof. Giuseppe Villari

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Segretario: Dott. Giulio Pagliuca

Storia Naturale

La corretta programmazione dell'iter diagnostico e terapeutico non può prescindere da un'approfondita conoscenza della storia naturale di una neoplasia. La storia naturale dei carcinomi squamocellulari della laringe è caratterizzata dalla crescita locale e dalla diffusione regionale e negli stadi avanzati, a distanza. I carcinomi della laringe che si sviluppano nel piano glottico inizialmente si presentano, nella maggior parte dei casi, come lesioni leucoplasiche e/o eritroplasiche ed hanno un sviluppo superficiale, seguendo le barriere anatomiche. Naturalmente anche lesioni pre-neoplastiche ed aree di cheratosi senza displasia possono manifestarsi clinicamente con aree leucoplasiche e/o eritroplasiche che differiscono chiaramente per il loro pattern di crescita. Dirimente è l'esame istologico della lesione. Negli ultimi decenni il miglioramento della preservazione d'organo e delle sue funzioni grazie a tecniche chirurgiche conservative della laringe (per via endoscopica con laser CO2 o a cielo aperto), e a trattamento non chirurgico di chemio-radioterapia, non si è tradotto in un significativo incremento della sopravvivenza a causa della comparsa di metastasi a distanza e secondi tumori.

Tumore primitivo

La valutazione dell'estensione della neoplasia primitiva è indispensabile per la programmazione terapeutica, sia per quanto riguarda la fase demolitiva, che per l'eventuale fase ricostruttiva. Infatti, lo sviluppo ed il miglioramento delle attrezzature chirurgiche e delle tecniche ricostruttive hanno consentito di ottenere risultati oncologici e funzionali ottimali. Queste metodiche richiedono tuttavia una programmazione accurata e multidisciplinare, per cui la stadiazione non è finalizzata solo alla terapia della neoplasia ed alla definizione prognostica, ma anche alla riabilitazione funzionale (Chiesa, Tumori, 2001).

Metastasi laterocervicali

Il collo rappresenta il punto centrale della programmazione terapeutica di queste neoplasie perché le metastasi linfonodali regionali, che sono particolarmente frequenti negli stadi avanzati, condizionano la prognosi riducendo di oltre il 50% la probabilità di guarigione della neoplasia, particolarmente quando coesista rottura della capsula linfonodale con invasione dei tessuti molli perilinfonodali. I tumori sovraglottici grazie ad una ricca rete linfatica bilaterale hanno maggiore probabilità di metastatizzare mentre i tumori glottici soprattutto nelle fasi precoci (T1-2) metastatizzano raramente. Diagnosticare la presenza di

metastasi linfonodali è fondamentale in quanto anche piccoli focolai metastatici (micrometastasi: cN0pN1) presentano rottura della capsula linfonodale con invasione dei tessuti molli perilinfonodali nel 20% - 35% dei casi (Myers, Cancer 2001; Kowalski, Am J Surg 1998; Woolgar Br J maxillo-fac Surg 1999; Russolo, Laryngoscope 2002) ed influenzano l'evoluzione della neoplasia favorendo recidive regionali e metastasi a distanza.

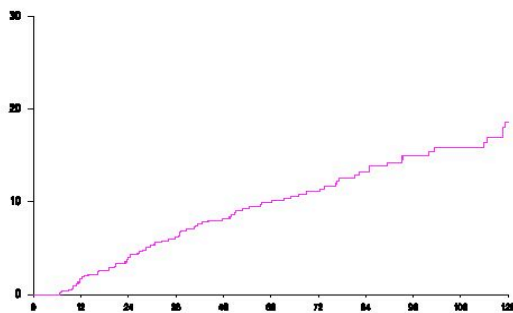
Metastasi a distanza

L'incidenza di metastasi a distanza globalmente è tra 11-14% e i tumori più metastatizzanti della laringe sono quelli sovraglottici. Le sedi più frequenti sono polmone (45%), ossa (27%), fegato (11%). Come già sottolineato, la presenza di linfonodi cervicali metastatici è il fattore critico per la comparsa di metastasi a distanza.

Secondi tumori

Secondi tumori sincroni si riscontrano nel 3% circa dei pazienti (la loro distribuzione per organi e/o distretti è la seguente: testa e collo 39%, polmone 32%, esofago 27%, altri 2%). Secondi tumori metacroni hanno un tasso annuo costante di comparsa del 4% circa (Figura 1).

Figura 1: incidenza di seconde neoplasie in pazienti curati per una neoplasia laringea.



Iter Diagnostico

Anamnesi.

Eventuale presenza di neoplasie (specificando sede ed istologia) nei consanguinei (nonni, genitori, zii, fratelli, figli).

Eventuali pregresse neoplasie e precancerosi e loro sede, epoca di diagnosi e trattamento.

Abitudini voluttuarie, con particolare riferimento al consumo di tabacco ed alcool (tipo, quantità, data di inizio, eventuale data di cessazione dell'abitudine).

Attività lavorative, durata dell'attività ed eventuale contatto con sostanze nocive (segnalare anche eventuale esposizione a fumo passivo).

Data di inizio della attuale sintomatologia, eventuali procedure diagnostiche e terapeutiche già eseguite.

Esame obiettivo generale

Segnalare in particolare le condizioni generali riportando il Performance Status secondo la classificazione di Karnofsky;

KARNOFSKY Performance Status

100:	normale, non evidenza di malattia
90:	svolge attività normale, modesti segni di malattia
80:	attività normale con sforzo; qualche segno di malattia
70:	inabile al lavoro; può accudire sé stesso
60:	necessita assistenza solo occasionalmente
50:	necessita assistenza continuativa e di frequenti cure mediche
40:	non può accudire sé stesso, necessita terapie speciali ed assistenza continue
30:	molto compromesso; è indicata l'ospedalizzazione
20:	molto grave, ospedalizzazione necessaria con terapie di supporto
10:	moribondo, stato preagonico e agonico
0:	morto

Esame obiettivo loco-regionale:

in particolare vanno segnalate l'estensione della neoplasia, le eventuali limitazioni funzionali (alterazione della motilità laringea, della deglutizione) ad essa correlate, le sedi e sottosedi interessate, il numero, il livello, le dimensioni e le caratteristiche dei linfonodi.

Fibroscopia faringo-laringea è un esame indispensabile e routinario: deve essere eseguito in tutti i pazienti.

I tumori glottici vanno possibilmente valutati anche con laringostroboscopia.

Diagnostica patologica

Biopsia della lesione primitiva nei tumori intermedi avanzati (deve essere incisionale, senza modificare le caratteristiche della lesione: si consiglia biopsia sui margini della lesione per fornire al patologo tessuto vitale e significativo e consentire lo studio del passaggio tra tessuto sano e patologico), mentre nei tumori iniziali si può eseguire una biopsia escissionale a scopo diagnostico curativo. Qualora l'atto diagnostico richieda la tracheotomia per obiettive difficoltà di intubazione per stenosi laringea (ad esempio per neoplasie avanzate o per sospette recidive locale dopo chemioradioterapia) ovvero esistano controindicazioni all'anestesia generale, può essere eseguita una biopsia tru-cut ecoguidata in regime ambulatoriale (Ansarin, Cancer, 2006).

Diagnostica per immagini

La TC, possibilmente multistrato, è attualmente il mezzo più idoneo per studiare radiologicamente la neoplasia della laringe.

La valutazione ottimale del collo – se non necessitano studi particolari quali ad esempio i rapporti tra masse cervicali e fascio vascolo-nervoso – è rappresentata dall'ecografia; qualora si utilizzi un'altra metodica per

immagini (TC, RM) per stadare la neoplasia primitiva, questa va estesa anche allo studio del collo in alternativa all'ecografia.

Ricerca di eventuali metastasi a distanza e/o seconde neoplasie.

La PET per completare la stadiazione negli stadi III-IV, in alternativa alla PET, TC torace addome pelvi e scintigrafia ossea.

Classificazione (cTNM e pTNM).

Sedi anatomiche

Glottide (Commissura laringea anteriore e posteriore, Corde vocali vere)

Sovraglottide (Epiglottide sopra- e sotto-ioidea, Plica ariepiglottica – versante laringeo, Aritenoide, False corde)

Sottoglottide

Classificazione TNM (UICC, AJCC 2002)

Tx	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ
<i>Sovraglottide</i>	
T1	Tumore limitato ad una sola sottosedede della sovraglottide, con motilità normale delle corde vocali.
T2	Il tumore invade la mucosa di più di una delle sottosededi adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (ad esempio mucosa della base della lingua, vallecola, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione della laringe
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di una qualsiasi delle seguenti strutture: area post-cricoidea, tessuti pre-epiglottici, spazio paraglottico, e/o minima erosione cartilaginea
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pretiroidei, tiroide o esofago).
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche
<i>Glottide</i>	
T1	Tumore limitato alla(e) corda(e) vocale(i) (può coinvolgere la commissura anteriore o quella posteriore) con normale motilità
	T1a Lesione di una sola corda vocale
	T1b Lesione di entrambe le corde vocali
T2	Il tumore si estende alla sovraglottide e/o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità delle corde vocali
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali e/o invade lo spazio paraglottico e/o presenta minima erosione cartilaginea
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pre-tiroidei, tiroide, esofago)
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche
<i>Sottoglottide</i>	
T1	Tumore limitato alla sottoglottide.
T2	Il tumore si estende a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale o compromessa
T3	Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli estrinseci della lingua, muscoli pretiroidei, tiroide o esofago).
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

Staging:

Stadio 0	T1s	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadio IV B	Ogni T	N3	M0
	T4b	Ogni N	M0
Stadio IV C	Ogni T	Ogni N	M1

Iter terapeutico

La programmazione terapeutica in oncologia deve essere multidisciplinare, in quanto potrebbero esistere altri presidi terapeutici (chemio/radioterapici) alternativi alla chirurgia, in grado di ottenere analoghi risultati oncologici con esiti funzionali migliori; oppure complementari alla chirurgia, in grado di risolvere eventuali limiti microscopici di radicalità riducendo la probabilità di recidiva loco-regionale.

La decisione di trattare chirurgicamente una neoplasia non può basarsi solo su considerazioni tecniche, ma deve tenere conto anche della storia naturale della neoplasia, delle condizioni generali del paziente e della sua capacità di accettare e superare le limitazioni funzionali ed estetiche derivanti dall'intervento chirurgico.

Riassumendo quanto detto sopra, la scelta terapeutica deve considerare le variabili legati al tumore (come istotipo, caratteristiche biologiche, localizzazione ed interessamento di sottosedì, presenza di metastasi regionale e a distanza) e legati al paziente (come età, sesso, patologie concomitanti, compliance, stato socio-economico e alla fine la volontà del paziente).

In considerazione della possibilità di metastasi linfonodali e del loro impatto prognostico sfavorevole, la programmazione deve prevedere il trattamento del complesso tumore primitivo-aree linfatiche, tenendo conto dei concetti di radicalità oncologica e della qualità della vita conseguente all'intervento chirurgico.

Lesioni precancerose (LIN I-III, carcinoma in situ)

Escissione radicale per via endoscopica (cordectomia I-II tipo nelle lesioni glottiche e biopsia escissionale nelle lesioni sovraglottiche), ove tecnicamente possibile; altrimenti (in particolare nelle lesioni sottoglottiche) biopsia diagnostica in laringoscopia o mediante tru-cut sottoguida ecografia in previsione di ulteriori trattamenti a scopo curativo.

Carcinoma Glottico in stadio precoce (T1-T2)

I pazienti con carcinoma glottico T1-T2N0 possono essere trattati con escissione laser, radioterapia o laringectomia subtotale. Nei T1 il trattamento è costituito dall'escissione con laser o dalla Radioterapia

lasciando l'opzione della chirurgia subtotala a casi particolari e selezionati. Nei T2 il trattamento può avvalersi di tutte le suddette opzioni.

Lo scopo del trattamento deve essere la radicalità oncologica, la preservazione delle funzioni d'organo, possibilmente con monoterapia per ridurre effetti collaterali e costi. I carcinomi a stadio precoce hanno generalmente una buona prognosi. Una revisione della letteratura indica che la percentuale di controllo locale dopo il trattamento Laser varia approssimativamente dall'80% al 90% per i T1 e dal 70% all'85% per i T2. Il controllo locale dopo chirurgia aperta parziale della laringe varia tra il 90% ed il 95% per pazienti con T1 e tra il 70% ed il 90% per pazienti con T2. Questo approccio è tuttavia gravato da una maggiore morbilità rispetto al trattamento Laser (ad es. tracheotomia temporanea, posizionamento di una sonda nasogastrica, più lunga ospedalizzazione) e da una maggior frequenza di complicanze (ad es. fistole, infezioni, emorragie). Il controllo dopo radioterapia è tra l'85% ed il 94% per i T1 e tra il 70% e l'80% per i T2.

Il carcinoma della laringe T2 rappresenta una categoria di neoplasie laringee per le quali recentemente accanto ai trattamenti convenzionali costituiti da chirurgia conservativa od endoscopica con Laser CO2 da una parte e radioterapia ad intento curativo, è stato proposto un trattamento con chemioterapia neo-adjuvante seguito da chirurgia tradizionale o endoscopica. Il razionale della chemioterapia di induzione sarebbe sostenuto da un miglior controllo della malattia locale rispetto alla sola chirurgia conservativa tradizionale (Laccourreye 1999), con un controllo locale della malattia a 5 anni del 95,7% (97,7% a corda mobile e 93,8% a corda vocale ipomobile), mentre non esistono dati analoghi se alla chemioterapia di induzione viene fatta seguire una chirurgia laser CO2 endoscopica. Da un punto di vista puramente teorico, la terapia endoscopica per lesioni laringee T2 dovrebbe offrire le stesse probabilità di controllo della malattia della chirurgia conservativa tradizionale e quindi il suo impiego preceduto da cisplatino neo-adjuvante potrebbe replicare i dati riportati per la chemioterapia seguita da chirurgia conservativa. Sulla base di queste considerazioni, dal momento che indipendentemente dalla risposta con cisplatino, il paziente con carcinoma T2 va sottoposto a terapia chirurgica convenzionale, i limiti della chirurgia tradizionale o endoscopica nel trattamento di tali lesioni rimangono le stesse. In particolare, la chirurgia laser sembra meno capace di controllare le forme T2 glottiche o sopraglottiche che si estendono alla commissura anteriore, così come le forme T2 con ridotta motilità cordale potrebbero essere peggio controllate da una chirurgia endoscopica in caso di coinvolgimento degli spazi paraglottici, così come per le lesioni che coinvolgono il fondo del ventricolo o si medializzano verso il petiolo dell'epiglottide. La chirurgia verticale in laringofissura è oggi da considerarsi obsoleta in quanto l'apertura della cartilagine laringea crea una potenziale via di fuga extralaringea di un'eventuale recidiva locale, difficilmente recuperabile.

Carcinoma glottico in stadio avanzato (T3-T4)

Le opzioni terapeutiche di un carcinoma avanzato (T3) del piano glottico prevedono interventi di laringectomia parziale o totale della laringe, radio-chemioradioterapia, trattamento combinato. Nei T4, il trattamento di scelta è quello chirurgico.

La laringectomia sopracricoidea, ed in particolare la CHEP e la CHP, è indicata nel trattamento dei T3 con corda vocale mobile e di selezionati T4a ad estensione anteriore senza o con limitato coinvolgimento della cartilagine tiroidea. La laringectomia totale rimane il trattamento d'elezione in circa il 20% dei tumori laringei. Tumori in stadio avanzato che coinvolgono le aritenoidi o lo spazio interaritenoidico, che coinvolgono diffusamente lo spazio sottoglottico (in particolare posterolateralmente), l'area post-cricoidea e la parete laterale dell'ipofaringe, non sono indicati per un trattamento con chirurgia subtotala. Un'importante estensione sottoglottica ed una diffusione neoplastica ai linfonodi paratracheali, sono considerati importanti fattori di rischio per recidive peristomali. Si rimanda ai paragrafi specifici l'indicazione alla terapia radiante esclusiva e post-chirurgica.

Carcinoma sopraglottico

Nei T1 la scelta è tra chirurgia endoscopica con Laser CO2 (nei casi con adeguata esposizione) e radioterapia tranne che nei casi con insufficienza respiratoria cronica (radioterapia unica opzione) o già irradiati (unica opzione la chirurgia). Nei T2 è indicata la radioterapia, la laringectomia sopracricoidea ed il trattamento Laser.

Nei T3 è possibile eseguire una chirurgia conservativa o la radiochemioterapia (attualmente utilizziamo il cetuximab, anticorpo monoclonale anti EGFR come radiosensibilizzante).

Nei T4 il trattamento di scelta è la laringectomia totale. La radiochemioterapia è riservata a pazienti che rifiutino la chirurgia, laringectomie sopracricoidi riservate a casi ben selezionati di non estensiva invasione cartilaginea (con minima estensione sottoglottica ed invasione dello spazio preepiglottico).

Carcinoma sottoglottico

Le opzioni terapeutiche dei carcinomi di questa sede anatomica, comprendono: radioterapia per i T1 ed i T2. Per i T3 è possibile eseguire una radio-chemioterapia esclusiva. Per i T4 è indicato un trattamento radio-chemio e chirurgico.

Trattamento dei carcinomi recidivanti

In caso di recidiva dopo trattamento Radioterapico è possibile, in casi molto selezionati, eseguire una terapia Laser o una chirurgia conservativa, tuttavia resta, come terapia di prima scelta, la laringectomia totale.

In caso di recidiva dopo trattamento Laser, è indicata l'esecuzione di una chirurgia conservativa o radioterapia.

In caso di recidiva dopo chirurgia conservativa è indicata la laringectomia totale.

In sintesi, soprattutto nelle lesioni iniziali e nelle recidive limitate, non esiste in letteratura alcuna evidenza che una metodica (es laser, chirurgia conservativa o totale) sia superiore alle altre in termini di

risultati oncologici. Questo risulta evidente anche dal giudizio del board di revisione, in quanto non esiste unanimità sulla indicazione terapeutica ottimale soprattutto nei T2 e nelle recidive T2. Ciascuno privilegia la metodica con la quale ha maggiore dimestichezza, espressione della scelta oncologica ritenuta ottimale. Le tabelle seguenti riportano sinteticamente questi atteggiamenti. I componenti di entrambi i gruppi (proponente e di revisione) concordano che la pianificazione terapeutica debba tenere conto anche della esperienza dei singoli specialisti e della disponibilità di attrezzature di ciascun centro: infatti l'incidenza delle complicanze ed i risultati oncologici dipendono dal numero di interventi effettivamente eseguiti ogni anno. In altri termini i risultati sono fortemente condizionati dalla frequenza e dalla continuità con cui una determinata metodica viene eseguita; la scelta non può prescindere da queste considerazioni (Clinical practice guidelines Head & Neck, NCCN 2007; Clinical practice guidelines, Thyroid, NCCN 2007; Akman FC et al. The impact of treatment on the outcome of patients with laryngeal cancer treated with surgery and radiotherapy, Eur Arch Otorhinolaryngol 2008, April 5 Epub ahead of print; Lin CC. Effects of surgery and hospital volume on 5-year survival rates following oral cancer resections: the experience of an Asian country, Surgery 2008; 143:343-51) ed il paziente deve essere informato di ogni possibile alternativa con relativi vantaggi e svantaggi (Foote RL et al. Informed consent in advanced laryngeal cancer Head Neck 2007; 29: 230-5; Mallardi V, Re M; La Cordectomia: alla ricerca di un confine tra responsabilità medica e responsabilità legale. Acta Otorhinolaryngol Ital 2003; 23: 396-400).

Scelta terapeutica: Tumori glottici

	Laser C02	Chir. conservativa	RT	RT+CT	LT
T1a	X		X		
T1b	X	X	X		
T2	X	X	X	X	
T3 aritenoide mobile	X	X	X	X	
T3 aritenoide fissa		X		X	X
T4a (senza invasione cartilagini)		X		X	X
T4a(con invasione cartilagini)				X	X

Scelta terapeutica: Tumori sovraglottici

	Laser C02	Chir. conservativa	RT	RT+CT	LT
T1	X	X	X		
T2	X	X	X		
T3 aritenoide mobile	X	X		X	
T3 aritenoide fissa		X		X	X
T4a (senza invasione cartilagini)		X		X	X
T4a (con invasione cartilagini)				X	X

Scelta terapeutica: Tumori sottoglottici

	RT	RT+CT	LT
T1-2	X		X
T3		X	X
T4a		X	X

Chirurgia di recupero dopo recidiva alla radioterapia o chemio-radioterapia Tumori glottici

	Laser CO2	Chir. Conservativa	LT
r-T1a	X	X	X
r-T1b	X	X	X
r-T2	X	X	X
r-T3		X	X
r-T4a (senza invasione cartilagini)		X	X
r-T4a (con invasione cartilagini)			X

Chirurgia di recupero dopo recidiva alla radioterapia o chemio-radioterapia Tumori sopraglottici

	Laser CO2	Chir. Conservativa	LT
r-T1a		X	X
r-T1b		X	X
r-T2		X	X
r-T3		X	X
r-T4			X

Legenda: Chir Conservativa= chirurgia conservativa; RT=radioterapia; CT=chemioterapia; LT=laringectomia totale

Linfonodi loco-regionali

Livelli linfonodali laterocervicali (Secondo la classificazione TNM AJCC ed UICC, 2002)

Livello I Stazioni Sottomentoniera e Sottomandibolare

Livello II Stazioni Giugulari superiori (fino all'osso ioide)

Livello III Stazioni Giugulari medie (dallo ioide al bordo superiore della cricoide)

Livello IV Stazioni Giugulari inferiori (Dalla cricoide alla clavicola)

Livello V Stazioni Spinale e Cervicale traversa

Livello VI Stazioni Prelaringea (Delfiana), Pretracheale e Paratracheale

Livelli VII Stazioni Mediastiniche Superiori

Altre stazioni Sub-occipitali; Retrofaringee; Parafaringee; Buccinatorie (facciali); Preauricolari; Periparotidiche ed Intraparotidiche.

Classificazione TNM (UICC e AJCC, 2002) esclusi rinofaringe e tiroide

Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi in 1 solo linfonodo omolaterale di dimensione massima uguale o inferiore a 3 cm.
N2	Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm; in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm; o in linfonodi bilaterali o controlaterali nessuno con dimensione massima superiore a 6 cm
N2a	Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm
N2b	Metastasi in linfonodi omolaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm
N2c	Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali abbia dimensione massima superiore a 6 cm
N3	Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima superiore a 6 cm

Percorsi diagnostici

L'iter diagnostico delle aree linfatiche non può prescindere da quello della neoplasia primitiva. Pertanto, pur tenendo conto che l'ecografia è la metodica più semplice, di rapida esecuzione e meno costosa per lo studio delle sole aree linfatiche, lo studio dei linfonodi cervicali verrà eseguito con la RM o la TC ovvero con l'ecografia a seconda della metodica per immagini utilizzata per lo studio di T, eventualmente completato da agoaspirato possibilmente ecoguidato.

Percorsi terapeutici

- *N0*. E' oggetto di discussione l'atteggiamento terapeutico nei confronti di pazienti con neoplasie iniziali: alcuni autori sostengono l'opportunità di una vigile attesa (controlli ambulatoriali stretti e linfadenectomia solo in caso di comparsa di adenopatia metastatica), altri ritengono utile una linfadenectomia di principio in ogni caso. E' altresì discussa l'entità della dissezione (cosiddette linfadenectomie selettive limitate all'asportazione di alcuni livelli). Secondo Haddadin (Head Neck 1999) i pazienti cN0 trattati con linfadenectomia elettiva hanno un migliore controllo loco-regionale ed una migliore sopravvivenza rispetto a quelli inizialmente negativi operati al bisogno, quando cioè si è evidenziata clinicamente una metastasi linfonodale. Quando la rimozione della neoplasia primitiva richieda un accesso cervicale la linfadenectomia è indispensabile.
- *N1, N2*. La chirurgia (linfadenectomia laterocervicale omolaterale e/o bilaterale) rappresenta la terapia di elezione, eventualmente seguita dalla radioterapia sul campo di svuotamento (secondo le indicazioni riportate nel capitolo della radioterapia postoperatoria). I livelli da rimuovere dipendono dalla sede della neoplasia:
 - carcinomi della laringe glottica e sopraglottica: livelli II-V
 - carcinomi della laringe con estensione sottoglottica e dell'ipofaringe: livelli II-VI
- *N3*. La terapia di elezione è rappresentata dalla chemio-radioterapia, con eventuale recupero chirurgico di un possibile residuo.

Radioterapia: Indicazioni terapeutiche generali

Gli stadi iniziali (T1-2) possono essere trattati indifferentemente con la chirurgia o con la Radioterapia, ottenendo buoni risultati oncologici e conservando la funzione. In particolare nelle forme avanzate, ove la chirurgia prevede nella maggior parte dei casi una rimozione completa della laringe, la radioterapia può pertanto rappresentare una valida alternativa. Frequente e' infine l'indicazione alla RT post-operatoria dopo chirurgia demolitiva.

Note di tecnica radioterapica:

(tratte da: Linee guida Gruppo Neoplasie Testa-Collo AIRO)

Il livello di complessità richiesto per l'irradiazione dei tumori laringei è molto variabile, così le lesioni iniziali della glottide vengono trattate con due semplici campi contrapposti od obliqui, pianificati con metodica semplificata 2D o 3D.

Nei tumori avanzati, con volume bersaglio molto ampio, la tecnica ottimale richiede una pianificazione più complessa ed una erogazione della dose con tecnica conformazionale o ad intensità modulata (IMRT). Quest'ultima tecnica in realtà non trova un'indicazione prioritaria nei tumori laringei, per l'assenza di organi critici strettamente contigui ai volumi bersaglio, e nella maggior parte dei casi approcci conformazionali più tradizionali (tecnica a 3 campi con elettroni, tecnica a 5 campi) consentono di ottenere distribuzioni di dose adeguate, purché siano basate su una pianificazione 3D ottimale.

Le dosi prescritte sono 50-54 Gy per l'irradiazione dei volumi linfonodali a rischio, 60-66 Gy sulle aree a maggior rischio dopo chirurgia, 66-70 Gy sulla malattia macroscopica laringea e linfonodale.

Tumori limitati della laringe sovraglottica (T1-2N0)

I tumori sopraglottici in stadio iniziale possono essere trattati con chirurgia conservativa o con radioterapia esclusiva. Anche se le casistiche non sono uniformi, i risultati sembrano sovrapponibili per controllo locale nei casi T1 variabile dal 90 al 100% e risultati inferiori nei casi T2 (40 – 70%). Nei casi di insuccesso del trattamento radiante è possibile un recupero chirurgico, a volte ed in casi molto selezionati, anche conservativo.

Definizione del bersaglio. Il carcinoma sopraglottico mostra una significativa tendenza alla estensione linfonodale anche negli stadi iniziali di T: pertanto il volume iniziale comprende, oltre alla malattia macroscopica, anche le stazioni linfonodali del collo (livelli IIA e III); nei T2 più estesi con coinvolgimento del seno piriforme e della base della lingua può essere opportuno comprendere anche i livelli IB, IIB e IV. Il volume finale è rappresentato dalla malattia macroscopica con adeguato margine.

Tumori avanzati della laringe sovraglottica (T3-4 N0 e T1-4 N1-3)

I tumori avanzati (localmente e/o regionalmente) della laringe sovraglottica vengono solitamente trattati con chirurgia (laringectomia totale nei T3-T4) e radioterapia post-operatoria. Nell'ottica della preservazione d'organo e' giustificato ricorrere alla radioterapia come trattamento iniziale (preferibilmente associata a chemioterapia) e limitare la chirurgia al salvataggio dei fallimenti

La radioterapia resta inoltre l'unica possibilità terapeutica in caso di inoperabilità per patologie associate, di non resecabilità o di rifiuto della laringectomia da parte del paziente. Nei casi T3-4 N0 si può stimare un tasso di controllo loco-regionale iniziale dopo sola radioterapia del 30-50%, valore che decresce ulteriormente in caso di positività linfonodale.

Definizione del bersaglio. Il volume iniziale comprende la lesione primaria e la maggior parte dei livelli linfonodali del collo: possono generalmente essere escluse, sempre che l'estensione di T e/o la localizzazione dei linfonodi clinicamente positivi lo consenta, i livelli IA e IB e i linfonodi retrofaringei; il volume finale è invece limitato alla malattia macroscopica, laringea e linfonodale, con adeguato margine.

Tumori limitati della laringe glottica (Tis-T2 N0)

È ormai accettato che la radioterapia esclusiva ottenga risultati terapeutici simili alla chirurgia (cordectomia, emilaringectomia), complessivamente con un migliore esito funzionale (qualità della voce); la radioterapia dovrebbe quindi essere proposta al paziente come alternativa terapeutica. E' opportuno ricordare che, in casi selezionati (volume tumorale relativamente limitato, crescita superficiale), la chirurgia laser garantisce però una probabilità di controllo locale e una qualità di voce paragonabili alla radioterapia, con indubbi vantaggi logistici per il paziente. Vengono riferiti in letteratura tassi di controllo locale a 5 anni del 70-95% (escludendo il salvataggio chirurgico, che consente di raggiungere un tasso di controllo locale definitivo del 95-100%). Il rischio che la malattia ricada ai linfonodi o a distanza è <5%.

Definizione del bersaglio. Il volume da trattare e' unico e limitato alla malattia macroscopica con adeguato margine, il che in sostanza equivale alla maggior parte della laringe, senza estensione ai livelli linfonodali. L'unica eccezione a questa raccomandazione può essere rappresentata dai T2 "sfavorevoli", caratterizzati da un volume tumorale consistente e/o dall'ipomobilità cordale. In questi casi il bersaglio iniziale è rappresentato da tutta la laringe e dalle prime stazioni linfonodali (livelli IIA e III); il bersaglio finale è rappresentato dalla malattia macroscopica con adeguato margine.

Tumori della laringe glottica localmente avanzati (T3-T4 N0)

I dati di letteratura riferiti esclusivamente allo stadio T3 N0 sono scarsi. La probabilità di controllo loco-regionale iniziale con RT esclusiva (escludendo il salvataggio chirurgico) può essere comunque stimata attorno al 50%; la chirurgia di salvataggio consente di ottenere valori di controllo loco-regionale definitivo intorno al 70-80%. Anche per i T4N0 le casistiche pubblicate sono poche, e spesso si considerano congiuntamente i T3N0 e i T4N0. Si può stimare genericamente una probabilità di controllo locale iniziale, dopo sola radioterapia, intorno al 20-30%, con valori di controllo definitivo dopo chirurgia di salvataggio del 50%.

Definizione del bersaglio. In queste presentazioni il rischio di localizzazioni linfonodali cervicali clinicamente occulte viene ritenuto significativo. Il volume bersaglio iniziale comprende, oltre alla malattia macroscopica laringea con le eventuali estensioni a strutture extralaringee quali la base lingua o la trachea per i T4, i livelli linfonodali IIA, III, IV e VI. Il volume bersaglio finale (sovradossaggio) è invece rappresentato dalla malattia macroscopica con adeguato margine. Nei casi sottoposti a chirurgia demolitiva, problemi particolari possono derivare dalla presenza del tracheostoma: in generale si ritiene che la regione del tracheostoma sia esposta ad un rischio significativo di ricaduta locale (e debba quindi essere inclusa nel volume bersaglio) in caso di estensione sotto-glottica o in caso di coinvolgimento sostanziale dell'ipofaringe da parte del tumore; tale rischio può essere più o meno alto in relazione fra l'altro all'estensione caudale del tumore e all'altezza dello stoma.

Tumori della laringe glottica con estensione linfonodale (T1-4 N1-3)

Il carcinoma glottico ha una scarsa propensione alla diffusione linfonodale, che risulta significativa solo nei casi più avanzati, difatti si arriva ad una presentazione adenopatica di circa il 30-40% nei casi T3-T4. Il paziente con adenopatie all'esordio ha quindi generalmente una lesione primaria avanzata e viene preferibilmente trattato con chirurgia seguita da radioterapia post-operatoria. In caso non sia possibile procedere con la chirurgia (non resecabilità, inoperabilità per patologia associata oppure rifiuto del paziente) è indicato un trattamento radiante (possibilmente associato a chemioterapia). Rimane in discussione la chemioradioterapia (sequenziale e/o concomitante) ed eventuale chirurgia su residuo linfonodale (riservando la laringectomia ai fallimenti locali) in alcuni casi selezionati T3 N1-2

Definizione del bersaglio. Il volume iniziale comprende la malattia macroscopica primaria (che può includere nei T4 anche strutture extralaringee quali la base lingua o la trachea, coinvolte per contiguità) con adeguato margine, e tutti o la maggior parte dei livelli linfonodali del collo, con variazioni dettate dall'estensione dell'interessamento linfonodale: il livello IA viene incluso solo in caso di positività sotto mandibolare (IB); il livello V solo in caso di positività giugulare (livelli II-

III) omolaterale; il livello IV vanno generalmente incluso in ogni caso. Il volume finale è rappresentato dalla malattia macroscopica primaria e dal/dai linfonodo/i metastatico/i, con adeguato margine.

Tumori della laringe sottoglottica

I tumori della laringe sottoglottica sono rari; la radioterapia è generalmente indicata negli stadi iniziali (T1-T2) mentre in quelli avanzati è preferibile ricorrere all'associazione chirurgia-radioterapia postoperatoria. Negli stadi intermedi (T3N0) può essere impiegata l'associazione chemioterapia-radioterapia in un'ottica di preservazione d'organo. In caso di inoperabilità medica o di rifiuto della chirurgia da parte del paziente la radioterapia (preferibilmente associata alla chemioterapia) è l'unico trattamento potenzialmente curativo anche negli stadi avanzati. La diffusione alle stazioni linfonodali deve prevedere la possibilità di estensione alle stazioni del mediastino superiore. Nelle forme iniziali si arriva ad una probabilità di controllo locale del 60 – 70% con una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 50 e il 60%.

Definizione del bersaglio. Negli stadi iniziali (T1-2 N0) il volume iniziale comprende la malattia macroscopica con adeguato margine e i livelli linfonodali III e IV, il volume finale solo la malattia macroscopica con margine adeguato. Negli stadi più avanzati (T3-4) il volume iniziale comprende anche le stazioni linfonodali paratracheali/mediastiniche superiori, oltre ovviamente ai livelli III e IV e agli ulteriori linfonodali del collo eventualmente coinvolti, mentre il volume finale include con adeguato margine la malattia macroscopica primaria e gli eventuali linfonodi metastatici.

Radioterapia postoperatoria:

Il trattamento radioterapico complementare post-operatorio va valutato in relazione alle caratteristiche cliniche e patologiche della neoplasia ed al tipo di trattamento chirurgico eseguito. L'indicazione risulta comunque nelle seguenti condizioni:

- pT4 , pT3 e/o invasione cartilaginea
- Margini di resezione in tessuto neoplastico od in stretta prossimità della neoplasia (stretta prossimità = < 3 mm) in alternativa, stretto follow up.
- pN2b, pN2c, pN3
- Rottura capsulare linfonodale

Chemioterapia

Nelle ultime due decadi la chemioterapia ha assunto un ruolo importante nel trattamento dei carcinomi del distretto cervico-facciale, dapprima con modalità concomitante al trattamento RT nelle forme localmente

avanzate e nei trattamenti con finalità curativa, successivamente con modalità palliativa nelle forme metastatiche. Il suo ruolo come terapia di induzione nello scema a tre farmaci deve essere ancora definito.

Carcinomi localmente avanzati operabili

- *Strategie di preservazione d'organo*

Vista la buona attività di chemioterapia e radioterapia nei carcinomi cervico-facciali all'esordio clinico, si è provato ad utilizzare queste modalità terapeutiche in sostituzione alla chirurgia nei tumori localmente avanzati operabili, con l'intento di evitare un intervento chirurgico mutilante e preservare la funzionalità d'organo. Fino al 2002 il principale studio randomizzato di "preservazione d'organo" era quello condotto dal Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VA trial), il quale aveva dimostrato eguale sopravvivenza ed una significativa riduzione delle recidive locali e delle metastasi a distanza a favore del braccio trattato con chemioterapia di induzione a base di cisplatino e fluorouracile per tre cicli seguita da radioterapia (RT) rispetto alla chirurgia seguita dalla radioterapia postoperatoria (PORT).

Successivamente al 2002 i risultati dell'Intergroup Trial R91-11 hanno modificato lo schema di trattamento. Il trial condotto in maniera randomizzata ha confrontato tre strategie terapeutiche nei tumori della laringe in stadio III e IV (M0) esclusi T1 e T4: radioterapia esclusiva vs chemioradioterapia concomitante (cisplatino 100 mg/m² giorni 1,22,43) al trattamento RT vs chemioterapia di induzione (cisplatino + fluorouracile per 3 cicli) seguita nei pazienti responsivi da RT (trattamento standard come indicato dal VA trial). Il trattamento RT era uniforme in tutti e tre i bracci di trattamento: 70Gy in sette settimane. I risultati dello studio mostravano un miglior controllo locale (preservazione della laringe) a due anni dal trattamento, statisticamente significativo nel gruppo trattato con RT e cisplatino concomitante (88%) rispetto al gruppo trattato con chemioterapia di induzione (74%) e al gruppo trattato con sola RT (69%). La sopravvivenza globale a due e cinque anni non differiva nei tre bracci mentre una riduzione della sopravvivenza libera da malattia ed un aumento dell'incidenza di metastasi a distanza statisticamente significativa si registrava nel gruppo trattato con sola radioterapia.

I risultati del trial R91-11 hanno modificato lo standard di cura favorendo il trattamento RT con chemioterapia concomitante per la maggior parte dei tumori sovraglottici T3, N0 e T4, N0 e di quelli glottici T3, ogni N. Come gli stessi autori indicano, l'utilizzo di tale trattamento non è indicato nei pazienti con invasione significativa della base della lingua o una grossolana distruzione della cartilagine. Nel caso dei tumori T4 con volume di malattia ridotto ed invasione minima della cartilagine o coinvolgimento della base linguale <1cm possono essere candidati a trattamento conservativo; la chirurgia rimane comunque come approccio di "salvataggio".

Schedule alternative di trattamento comprendenti i taxani come farmaci di induzione e/o in concomitanza alla RT sono in fase di sperimentazione. I primi dati seppure dimostrano un elevato numero di risposte obiettive fanno registrare un aumento considerevole della tossicità limitando per ora tali associazioni. Di particolare interesse risulta lo studio condotto da Urba e collaboratori volto ad identificare una sottopopolazione di pazienti con stadio III o IV (M0), che possano maggiormente

beneficiare del trattamento conservativo attraverso la somministrazione di un ciclo di chemioterapia di induzione con cisplatino e fluorouracile e valutazione della risposta al trattamento. Se i pazienti avevano una risposta > 50% ricevevano un trattamento radio-chemio concomitante, se la risposta era < 50% venivano trattati con chirurgia. Tale protocollo ha permesso di ottenere un tasso di conservazione d'organo del 70% e un aumento del tasso di sopravvivenza confrontato con i controlli storici.

Il trattamento chemioradioterapico concomitante, con recupero chirurgico in caso di mancata remissione completa, può dunque essere considerato equivalente alla chirurgia radicale in pazienti con carcinoma laringeo localmente avanzato.

Carcinomi localmente avanzati inoperabili

La radioterapia esclusiva ottiene, nei tumori localmente avanzati inoperabili del distretto cervico-facciale (stadio IV, T4 e/o N3, M0), una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%. L'aggiunta di un trattamento chemioterapico ha lo scopo sia di incrementare il controllo locale di malattia, sia di eradicare le micrometastasi, al fine di migliorare la sopravvivenza e/o la palliazione dei sintomi e la qualità di vita. Anche per questo tipo di pazienti così come per quelli caratterizzati da malattia metastatica la scelta terapeutica dovrebbe essere basata sulla valutazione delle condizioni cliniche del paziente ovvero del Performance Status.

- *Chemioterapia d'induzione o neoadiuvante*

La principale metanalisi sul ruolo della chemioterapia in aggiunta ai trattamenti locoregionali nei tumori di testa e collo, condotta da Pignon e collaboratori, conferma l'assenza di un vantaggio per la chemioterapia di induzione quando si considerano tutti i lavori disponibili, ma documenta un beneficio nel sottogruppo degli studi che hanno impiegato il regime cisplatino + fluorouracile, con un rischio relativo di morte di 0.88 (I.C. 95%: 0.79-0.97).

Trials randomizzati e metanalisi tra cui la stessa metanalisi di Pignon, dimostrano un aumento della sopravvivenza globale, della sopravvivenza libera da malattia e del controllo locale quando trattamenti combinati o sequenziali di radio e chemioterapia sono impiegati rispetto alla RT da sola.

La chemioterapia di induzione (che precede il trattamento locoregionale) risulta particolarmente attiva nei tumori localmente avanzati all'esordio clinico. Il regime *cisplatino + fluorouracile* offre una percentuale di risposte obiettive dell'ordine dell'85%, con il 35-50% di risposte cliniche complete, due terzi delle quali risultano essere risposte patologiche complete ad una verifica biotica o quando seguite da intervento chirurgico.

Più recentemente l'introduzione di un regime a tre farmaci (TPF: cisplatino, fluorouracile, docetaxel) ha dimostrato in uno studio randomizzato di fase III, una riduzione del rischio di morte del 27% rispetto al gruppo trattato con PF (cisplatino, fluorouracile), con un aumento della sopravvivenza mediana di 4,3 mesi e del tempo a progressione a scapito di un aumento della tossicità ematologica e a carico delle mucose.

- Si può pertanto ritenere che la chemioterapia d'induzione sia un trattamento efficace nei tumori localmente avanzati inoperabili e che schemi a più farmaci devono essere riservati a pazienti con

un buon performance status. Tuttavia problemi dibattuti quali la definizione del ruolo della terapia di induzione a tre farmaci rispetto alla terapia concomitante alla RT devono essere ancora risolti.

- Chemioradioterapia concomitante

Studi come l'R91-11 hanno dimostrato un aumento delle risposte nei trattamenti concomitanti rispetto a quelli di induzione o alla sola radioterapia. Il trattamento chemioradioterapico concomitante, che comporta la somministrazione simultanea di chemioterapici e radioterapia, sfrutta le proprietà radiosensibilizzanti di molti farmaci attivi nei tumori di testa e collo.

Il *cisplatino* è un potente radiosensibilizzante e non induce mucosite in maniera rilevante. In concomitanza alla radioterapia e viene somministrato secondo varie schedule: giornaliera (4-6 mg/m²/die), settimanale (20 mg/m²/settimana o 50 mg totali/settimana), oppure ogni 21 giorni (100 mg/m²). Negli studi randomizzati di confronto con sola radioterapia è emerso un vantaggio di sopravvivenza globale sia per la schedule con somministrazione ogni 21 giorni che per quella giornaliera, mentre per la somministrazione settimanale è documentato solo un aumento delle risposte obiettive.

Il carboplatino è stato studiato come alternativa al cisplatino per la migliore tollerabilità, con somministrazioni giornaliere (25 mg/m²/die) o settimanali (100 mg/m² o AUC 1.5) in concomitanza alla radioterapia monofrazionata, anche se i dati sull'uguaglianza dei due farmaci sono discordanti.

Tra i farmaci di più recente introduzione, gemcitabina e taxani hanno mostrato attività radiosensibilizzante; in particolare la somministrazione di paclitaxel e cisplatino si è dimostrata equivalente a cisplatino e fluorouracile; tuttavia l'impiego dei taxani risulta limitato dall'induzione di mucosite.

Gli studi più recenti hanno esplorato l'efficacia di combinazioni di più farmaci in concomitanza alla radioterapia mono- o bi-frazionata, quasi sempre riportando un vantaggio di sopravvivenza a favore del trattamento combinato, ma anche un cospicuo aumento di tossicità, particolarmente quando associati a radioterapia iperfrazionata. E' risultata efficace anche la rapida alternanza di cicli di chemioterapia e periodi di radioterapia.

Più di recente Bonner ha mostrato come un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore per l'Epidermal Growth Factor (EGF-R), il cetuximab, in concomitanza alla RT sia superiore alla RT da sola facendo registrare un aumento della sopravvivenza a due e tre anni e del tempo a progressione senza un aumento significativo della tossicità nel gruppo con trattamento combinato.

L'insieme degli studi disponibili indica comunque che il trattamento chemioradioterapico con farmaci tradizionali o di tipo biologico è capace di migliorare la sopravvivenza globale rispetto alla sola radioterapia e può essere considerato lo standard nei tumori localmente avanzati inoperabili.

Tuttavia nei pazienti con PS scaduto o che rifiutano il trattamento chemioterapico la raccomandazione è quella di eseguire solo RT o in alternativa terapia di supporto.

Carcinomi recidivati o metastatici

Si calcola che il 30% dei tumori in stadio I-II e più del 70% dei tumori in stadio III-IV diano origine a recidive locoregionali in un arco variabile di tempo, di questi tumori uno su quattro evolve verso un quadro

di malattia metastatica. La sopravvivenza mediana per i pazienti in stadio IV è di circa 6 mesi, con una percentuale di pazienti vivi a un anno dell'ordine del 20%. In questo setting la chemioterapia ha un ruolo esclusivamente palliativo e non presenta un impatto sensibile sulla storia naturale della malattia.

Il Performance Status (PS) del paziente deve guidare il medico nella scelta del trattamento più adatto per questi pazienti sia nella condizione di recidiva locale che in quella di malattia metastatica.

Nella recidiva locale la chirurgia, quando possibile, è il trattamento di scelta eventualmente seguito da radioterapia post-operatoria (PORT), se non ricevuta precedentemente. Per pazienti non eleggibili a chirurgia con PS compreso tra 0 e 1 il trattamento radiante con chemioterapia concomitante a base di cisplatino o carboplatino è da preferire. Da segnalare la possibilità di re-irradiare comunque un'area già pretrattata magari attraverso l'uso dell'Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) a meno che il PS del paziente non sia scaduto, il tempo di sopravvivenza libero da malattia non sia stato inferiore ai 5 mesi e la neoplasia non abbia recidivato nel "pieno campo" d'irradiazione del precedente trattamento, evento che spesso correla con un'elevata radioresistenza. Nel caso in cui la malattia non sia aggredibile localmente con un trattamento chirurgico o chemio-radio il trattamento è simile a quello dei pazienti in fase metastatica.

Mentre i tumori all'esordio clinico presentano un'elevata responsività al trattamento chemioterapico, nella malattia recidivata o metastatica si ottengono risposte obiettive nel 35-50% dei pazienti e le risposte complete non superano il 10-15%.

Farmaci di comprovata attività sono essenzialmente cisplatino, carboplatino (anche se alcuni studi sull'uguaglianza di questo ultimo al cisplatino sono discordanti), fluorouracile, methotrexate, bleomicina, ifosfamida, e più recentemente i taxani (paclitaxel e docetaxel) con un tasso di risposta del 15-35% in monochimioterapia. Le associazioni cisplatino o carboplatino con fluorouracile o un taxano mostrano un tasso di risposta del 30-40% per quanto non sia stato dimostrato un aumento della sopravvivenza a scapito di una maggiore tossicità. Di recente introduzione è la classe di farmaci cosiddetti "biologici" che hanno come principale obiettivo l'inibizione della via mediata dal recettore per l'Epidermal Growth Factor (EGF-R). Tali farmaci comprendono anticorpi monoclonali come l'Erbitux ad azione extracellulare o piccole molecole ad azione intracellulare come l'erlotinib o il gefitinib generalmente utilizzati in associazione ai chemioterapici tradizionali.

Pazienti con un buon PS (0-1) possono ricevere un trattamento a due farmaci; il regime più impiegato è rappresentato dall'associazione di *cisplatino, 100 mg/m² ev giorno 1, e fluorouracile, 1000 mg/m²/die ev in infusione continua per 96 o 120 ore, ripetuta ogni 21 o 28 giorni*. La percentuale di risposte globali in pazienti con malattia recidivata o metastatica è di 50%, con il 16% di remissioni cliniche complete. Il trattamento di combinazione a tre farmaci (platino, fluorouracile, taxano) non ha mostrato un vantaggio rispetto al trattamento standard con cisplatino e fluorouracile mentre l'associazione del platino con docetaxel ed erlotinib in uno studio di fase II ha dato un tasso di risposte complessivo del 67% con una sopravvivenza media di 11 mesi.

Pazienti con PS 2 sono candidati a trattamento chemioterapico o supporto. Il *methotrexate* è il farmaco più spesso utilizzato, per la buona tollerabilità, facilità di somministrazione e basso costo. Il dosaggio

solitamente utilizzato è di 40 mg/m²/settimana, che può essere portato, con incrementi di 10 mg/m²/settimana, fino a 60 mg/m²/settimana se ben tollerato. Pazienti con PS 3 sono candidabili a sola terapia di supporto con l'obiettivo del controllo antalgico e della eventuale sintomatologia ostruttiva.

Non esiste un trattamento codificato di seconda linea e non si conosce l'impatto che questo possa avere su sopravvivenza e qualità di vita. Il docetaxel ha dimostrato un tasso di risposte obiettive del 24-45%. Attualmente sono in corso studi di associazione tra docetaxel e chemioterapici tradizionali come gemcitabina irinotecano o carboplatino oppure con farmaci biologici quali erlotinib e gefitinib.

In conclusione, la combinazione di cisplatino e fluorouracile rimane il regime polichemioterapico di riferimento, ed è il trattamento di elezione al di fuori di studi clinici.

L'utilizzo di una polichemioterapia per tumori recidivati o metastatici va riservato ai pazienti con buon performance status, in assenza di patologie associate. Nei pazienti con basso performance status, importanti comorbidità o di età molto avanzata si privilegia la monochemioterapia, non essendo dimostrato un vantaggio di sopravvivenza con la polichemioterapia.

La durata ottimale del trattamento non è stata definita mediante studi clinici, tuttavia è usuale la prosecuzione del trattamento fino alla massima risposta.

Tabella 6

LA CHEMIOTERAPIA NEI CARCINOMI SPINOCELLULARI		
DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE		
Carcinomi squamosi localmente avanzati operabili	Stadi III-IV operati (ogni sede)	chemioradioterapia adiuvante: trattamento non standard, può essere preso in considerazione in pazienti ad alto rischio di ricaduta (N+ ≥ 2 linfonodi, estensione extracapsulare e/o infiltrazione microscopica dei margini di resezione) e con buon performance status.
	Laringe, Ipofaringe stadi III-IV (preservazione laringe)	La chemioradioterapia concomitante è il trattamento di scelta in alternativa alla chirurgia radicale <i>nei pazienti con buon performance status che rifiutano l'intervento</i> . Nei pazienti in ottime condizioni si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia concomitante . Nei pazienti in condizioni non ottimali si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da radioterapia o la radioterapia esclusiva .
	Orofaringe stadi III-IV (preservazione d'organo)	Stesse considerazioni di laringe-ipofaringe, ma l'indicazione è meno forte, non essendo dimostrata l'equivalenza di questi trattamenti con la chirurgia radicale (non esistono studi randomizzati di confronto con la chirurgia).
Carcinomi squamosi localmente avanzati in	Stadi IV (cT4 e/o cN3) (ogni sede)	La chemioradioterapia concomitante è da considerarsi il trattamento standard, nei pazienti con buon performance status. Nei pazienti in ottime condizioni si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da

operabili		chemioradioterapia concomitante. Nei pazienti in condizioni non ottimali si può prendere in considerazione una chemioterapia di induzione seguita da radioterapia o la radioterapia esclusiva.
Carcinomi squamosi recidivati metastatici	Basso PS, comorbidità	Monochemioterapia (<i>methotrexate, vinorelbina o taxano settimanali</i>) o terapia di supporto
	Buon PS, no comorbidità, CT prima linea	Polichemioterapia (<i>cisplatino + fluorouracile</i>)
	Buon PS no comorbidità CT seconda linea	Precedente risposta a cisplatino + fluorouracile: stesso regime o regime simile (carboplatino + fluorouracile) Precedente progressione a cisplatino + fluorouracile: regime non cross-resistente (paclitaxel + carboplatino, paclitaxel + ifosfamide, docetaxel + vinorelbina, taxano + gemcitabina)

Tabella 7

TRATTAMENTI COMBINATI CHEMIO RADIOTERAPICI	
<i>Chemioterapia di induzione</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino 100 mg/m² ev giorno 1 + fluorouracile 1000 mg/m²/die ev infusione continua giorni 1-5 ogni 21 giorni per 2 cicli, seguiti da rivalutazione e da un 3° ciclo in caso di remissione > 50% (Al-Sarraf M, 2002) • Cisplatino 75 mg/m² ev giorno 1 + Docetaxel 75 mg/m² ev giorno 1 + fluorouracile 750 mg/m²/die ev infusione continua giorni 1-5 ogni 21 giorni per 4 cicli, seguiti da rivalutazione (Vermorken JB, 2007)
Chemioradioterapia concomitante	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino 100 mg/m² ev ogni 21 giorni per 3 cicli in concomitanza a radioterapia standard (Al-Sarraf M, 1998; Adelstein DJ 2003) • Cisplatino 6 mg/m²/die ev in concomitanza a radioterapia bifrazione (Jeremic B, 2000) • Carboplatino 100 mg/m²/settimana (o AUC 1.5/settimana) in concomitanza a radioterapia standard (Al-Sarraf M, 2002) • Cetuximab 400 mg/m² la settimana prima della RT seguiti da infusione di 250 mg/m² settimanali

Tabella 8

REGIMI CHEMIOTERAPICI			
REGIME	DOSAGGI E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE	RICICLO	COMMENTI
Cisplatino + fluorouracile (Kish JA, 1984)	Cisplatino 100 mg/m ² ev giorno 1 Fluorouracile 1000 mg/m ² /die ev infusione continua di 24 ore, giorni 1-5	21 giorni	Dopo RT fluorouracile per 4 giorni (infusione di 96 ore) anziché 5 (120 ore).
Carboplatino + fluorouracile	Carboplatino AUC 5-6 ev giorno 1 Fluorouracile 1000 mg/m ² /die ev infusione continua di 24 ore, giorni 1-5	21 giorni	
Carboplatino + paclitaxel	Carboplatino AUC 5-6 ev giorno 1 Paclitaxel 175 mg/m ² ev giorno 1	21 giorni	
F-BEC (Taamma A, 1999)	Fluorouracile 700 mg/m ² /die ev infusione continua di 24 ore giorni 1-4 Bleomicina 10 mg totali ev bolo giorno 1, seguiti da 12 mg/m ² /die ev infusione continua di 24 ore, giorni 1-4 Epiadriamicina 70 mg/m ² ev giorno 1 Cisplatino 100 mg/m ² ev giorno 5	21 giorni	Omettere la bleomicina dopo il raggiungimento di un dosaggio cumulativo di 180 mg/m ² . Ridurre i dosaggi se PS non ottimale.
Cisplatino + gemcitabina	Cisplatino 70 mg/m ² ev giorno 1 Gemcitabina 1000 mg/m ² ev giorni 1, 8 e 15	28 giorni	
Methotrexate	Methotrexate 40 mg/m ² /settimana ev, im o os	7 giorni	In assenza di effetti collaterali aumentabile di 10 mg/m ² /settimana fino a 60 mg/m ² /settimana
Vinorelbina	Vinorelbina 25-30 mg/m ² /settimana ev	7 giorni	
Docetaxel	Docetaxel 40 mg/m ² /settimana ev	7 giorni	
Paclitaxel	Paclitaxel 80-100 mg/m ² /settimana ev	7 giorni	
TPF (Vermorken JB 2007)	Cisplatino 75 mg/m ² ev giorno 1 Docetaxel 75 mg/m ² ev giorno 1 Fluorouracile 750 mg/m ² /die ev infusione continua giorni 1-5 ogni 21 giorni per 4 cicli,	21 giorni	
Cisplatino + Docetaxel + Erlotinib	Cisplatino 75 mg/m ² ev giorno 1 Docetaxel 75 mg/m ² ev giorno 1 Erlotinib 150 mg x os / die	21 giorni	
Cisplatino + Carboplatino + Fluorouracile + Cetuximab (Bourhis J 2006)	Cisplatino 75 mg/m ² ev giorno 1 Carboplatino AUC 5 ev giorno 1 Fluorouracile dose scalare 600 mg/m ² /die ev infusione continua giorni 1-5 Cetuximab 400 mg/m ² la prima settimana poi 250 mg/m ² settimanali.	21 giorni	In assenza di effetti collaterali aumentare la dose del Fluorouracile a 800 poi a 1000 mg/m ²

Consenso informato

La fase decisionale della terapia deve prevedere la partecipazione attiva del paziente, il quale ha il diritto di accettare o rifiutare la scelta terapeutica proposta, dopo essere stato opportunamente e completamente edotto dello stato della sua malattia e delle varie alternative terapeutiche con i teorici vantaggi e svantaggi ad esse correlati. Questo momento informativo è importante non solo per motivi medico-legali (strumento di difesa e

tutela del medico e delle strutture in cui opera), ma anche perché permette di stabilire e di consolidare un rapporto di fiducia tra medico e paziente. Esso diventa strumento indispensabile di comunicazione dell'intero piano di cura nel quadro di una relazione interpersonale, intesa come alleanza terapeutica, e di un lavoro di equipe: questa alleanza consentirà ad entrambi di affrontare con maggiore efficacia le inevitabili difficoltà legate alla scelta terapeutica.

Follow-up

Dopo trattamento endoscopico con laser:

Carcinoma infiltrante con margini di resezione indenni o in stretta prossimità = controlli mensili per i primi sei mesi e successivamente trimestrali;

Carcinoma infiltrante con un margine di resezione interessato = seconda escissione (radicalizzazione) a distanza di un mese dalla precedente;

Carcinoma infiltrante con più margini di resezione interessati = Radioterapia postoperatoria;

Dopo chirurgia a cielo aperto o radioterapia:

T1 – T2 N0 – N1

Controlli clinici e fibroscopici bimestrali per il primo anno; quadrimestrali per il secondo anno; semestrali dal terzo al quinto anno; successivamente annuali;

Rx Torace ogni 12 mesi; TC laringe, ecografia collo ed altri esami al bisogno

T3 T4 N0 – N1-2-3

Controlli clinici e fibroscopici trimestrali per il primo biennio; semestrali dal secondo al quinto anno; successivamente annuali;

Rx Torace ogni 12 mesi; TC laringe, ecografia collo ed altri esami al bisogno

Bibliografia

1. de Vincentiis M, Fusconi M, Benfari G, Pagliuca G, Pulice G, Gallo A. The use of forced ventilation during microlaryngoscopy with laser CO₂. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008 Jan 24; [Epub ahead of print]
2. Pellini R, Pichi B, Ruscito P, Ceroni AR, Caliceti U, Rizzotto G, Pazziaia A, Laudadio P, Piazza C, Peretti G, Giannarelli D, Spriano G. Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: A multi-institutional series. Head Neck. 2008;30:372-9.
3. Manola M, Moschillo L, Costa G, Barillari U, Lo Sito S, Mastella A, Ionna F. Conservative laser microsurgery for T1 glottic carcinoma. Auris Nasus Larynx. 2008;35:141-7.
4. Motta S, Cesari U, Mesoletta M, Motta G. Functional vocal results after CO₂ laser endoscopic surgery for glottic tumours. J Laryngol Otol. 2007;27:1-4
5. Kennedy JT, Paddle PM, Cook BJ, Chapman P, Iseli TA. Voice outcomes following transoral laser microsurgery for early glottic squamous cell carcinoma. J Laryngol Otol. 2007;121:1184-8.

6. Villaret AB, Piazza C, Peretti G, Calabrese L, Ansarin M, Chiesa F, Pellini R, Spriano G, Nicolai P. Multicentric prospective study on the prevalence of sublevel IIb metastases in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:897-903.
7. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, de Vicentiis M, Friedrich G, Olofsson J, Peretti G, Quer M, Werner J. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:499-504.
8. Ansarin M, Planicka M, Rotundo S, Santoro L, Zurlo V, Maffini F, Alterio D, Cattaneo A, Chiesa F. Endoscopic carbon dioxide laser surgery for glottic cancer recurrence after radiotherapy: oncological results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1193-7.
9. Preda L, Lovati E, Chiesa F, Ansarin M, Cattaneo L, Fasani R, Gandini S, Flor N, Cornalba G, Bellomi M. Measurement by multidetector CT scan of the volume of hypopharyngeal and laryngeal tumours: accuracy and reproducibility. *Eur Radiol.* 2007;17:2096-102.
10. Ansarin M, De Fiori E, Preda L, Maffini F, Bruschini R, Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Chiesa F, Bellomi M. Ultrasound-guided transcutaneous Tru-Cut biopsy to diagnose laryngopharyngeal masses: a pilot study. *Cancer.* 2007;109:2268-72.
11. Hinni ML, Salassa JR, Grant DG, Pearson BW, Hayden RE, Martin A, Christiansen H, Haughey BH, Nussenbaum B, Steiner W. Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1198-204.
12. Ansarin M, Planicka M, Rotundo S, Santoro L, Zurlo V, Maffini F, Alterio D, Cattaneo A, Chiesa F. Endoscopic carbon dioxide laser surgery for glottic cancer recurrence after radiotherapy: oncological results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1193-7.
13. Foote RL. Radiotherapy alone for early-stage squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:S31-6.
14. Mendenhall WM, Mancuso AA, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Amdur RJ, Villaret DB. Multidisciplinary management of laryngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:S12-4.
15. Piazza C, Peretti G, Cattaneo A, Garrubba F, De Zinis LO, Nicolai P. Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer: from endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1037-43.
16. Gaissert HA, Honings J, Grillo HC, Donahue DM, Wain JC, Wright CD, Mathisen DJ. Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1952-9.
17. Lee NY, O'Meara W, Chan K, Della-Bianca C, Mechalakos JG, Zhung J, Wolden SL, Narayana A, Kraus D, Shah JP, Pfister DG. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:459-68.
18. de Bree R, van der Putten L, Hoekstra OS, Kuik DJ, Uyl-de Groot CA, van Tinteren H, Leemans CR, Boers M; RELAPS Study Group. A randomized trial of PET scanning to improve diagnostic yield of direct laryngoscopy in patients with suspicion of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Contemp Clin Trials.* 2007;28:705-12.
19. Feigenberg SJ, Lango M, Nicolaou N, Ridge JA. Intensity-modulated radiotherapy for early larynx cancer: is there a role? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:2-3.

20. León X, López M, García J, Viza I, Orús C, Quer M. Supracricoid laryngectomy as salvage surgery after failure of radiation therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:809-14.
21. Fiorella R, Di Nicola V, Fiorella ML, Russo C. "Conditional" neck dissection in management of laryngeal carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:356-9.
22. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:260-3.
23. Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, Pazziaia T. Subtotal laryngectomy with tracheohyoidopexy: a possible alternative to total laryngectomy. *Laryngoscope*. 2006;116:1907-17.
24. Fusconi M, Gallo A, Vitiello C, Pagliuca G, Pulice G, de Vincentiis M. Clean-contaminated neck surgery: risk of infection by intrinsic and extrinsic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:953-7.
25. Gallo O, Deganello A, Scala J, De Campora E. Evolution of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:335-44.
26. Gallo A, Manciocco V, Simonelli M, Pagliuca G, D'Arcangelo E, de Vincentiis M. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:620-5.
27. Spriano G, Pellini R, Manciocco V, Ruscito P. Treatment of advanced neck metastases. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:360-9.
28. Pellini R, Manciocco V, Spriano G. Functional outcome of supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy: radiation failure vs previously untreated cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:1221-5.
29. Mortuaire G, Francois J, Wiel E, Chevalier D. Local recurrence after CO2 laser cordectomy for early glottic carcinoma. *Laryngoscope*. 2006;116:101-5.
30. Hinerman RW, Morris CG, Amdur RJ, Lansford CD, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall WM. Surgery and postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx. *Am J Clin Oncol*. 2006;29:613-21.
31. Marioni G, Marchese-Ragona R, Pastore A, Staffieri A. The role of supracricoid laryngectomy for glottic carcinoma recurrence after radiotherapy failure: a critical review. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:1245-51.
32. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol*. 2006;7:747-55.
33. Taguchi T, Tsukuda M, Mikami Y, Horiuchi C, Ishitoya JI, Katori H. Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and uracil-ftegafur in patients with stage two (T2 N0 M0) squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Laryngol Otol*. 2006;120:478-81.
34. Motamed M, Laccourreye O, Bradley PJ. Salvage conservation laryngeal surgery after irradiation failure for early laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2006;116:451-5.
35. Rodrigo JP, Cabanillas R, Franco V, Suárez C. Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of the N0 neck in T1-T2 unilateral supraglottic cancer. *Head Neck*. 2006;28:534-9.
36. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle JO, Wong RJ, Shaha AR, Lee N, Shah JP. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:59-66.

37. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;1;64:77-82.
38. Akimoto T, Nonaka T, Kitamoto Y, Ishikawa H, Ninomiya H, Chikamatsu K, Furuya N, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Nakano T. Radiation therapy for T2N0 laryngeal cancer: A retrospective analysis for the impact of concurrent chemotherapy on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 15;64:995-1001.
39. Pfister DG, Ridge JA. Induction chemotherapy for larynx preservation: patient selection or therapeutic effect? *J Clin Oncol.* 2006;24:540-3.
40. Galli J, De Corso E, Volante M, Almadori G, Paludetti G. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: incidence, predisposing factors, and therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:689-94.
41. Motta G, Esposito E, Motta S, Tartaro G, Testa D. CO2 laser surgery in the treatment of glottic cancer. *Head Neck.* 2005;27:733.
42. Becker AM, Gourin CG, Terris DJ. Delaying postoperative radiotherapy in advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:998-9.
43. Yilmaz T, Hoşal S, Ozyar E, Akyol F, Gürsel B. Post-operative radiotherapy in advanced laryngeal cancer: effect on local and regional recurrence, distant metastases and second primaries. *J Laryngol Otol.* 2005;119:784-90.
44. Smith RB. Concurrent chemoradiation as a treatment option for advanced-stage laryngeal cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:820.
45. Enepekides DJ. Concurrent chemoradiotherapy as the most appropriate treatment for most T3 laryngeal carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:815-8
46. Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H, Martin A, Jäkel MC, Steiner W, Ambrosch P, Kahler E, Hess CF. Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1368-77.
47. Sewnaik A, van den Brink JL, Wieringa MH, Meeuwis CA, Kerrebijn JD. Surgery for recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: partial laryngectomy or total laryngectomy for a better quality of life? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:95-8.
48. Altundag O, Gullu I, Altundag K, Yalcin S, Ozyar E, Cengiz M, Akyol F, Yucel T, Hosal S, Sozeri B. Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: results of single-center study of 45 patients. *Head Neck.* 2005;27:15-21.
49. Thariat J, Bruchon Y, Bonnetain F, Barillot I, Truc G, Peignaux K, Horiot JC, Maingon P. Conservative treatment of early glottic carcinomas with exclusive radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2004;8:288-96.
50. De Vincentiis MI, Calcagno P, Di Cello P, Mastronicola R, Simonelli M, Ruoppolo G, Cerro P, Gallo A. Transit time of swallowing after subtotal laryngectomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2004;125:223-7.
51. Gallo A, Manciocco V, Tropiano ML, Simonelli M, Marvaso V, D'Arcangelo E, de Vincentiis M. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope.* 2004;114:616-21.

52. Ishii K, Tashiro M, Hosono M, Fukuda H, Takada Y, Kondo S, Inoue Y, Iguchi H, Kusuki M, Yamane H. Accelerated hyperfractionated irradiation with concomitant boost for stage II laryngeal cancer and locally advanced head and neck cancer. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004;554:62-6.
53. Ljumanović R, Langendijk JA, Schenk B, Van Watteringen M, Knol DL, Leemans CR, Castelijns JA. Supraglottic carcinoma treated with curative radiation therapy: identification of prognostic groups with MR imaging. *Radiotherapy and Oncology.* 2004;232:440-8.
54. Nix PA, Greenman J, Cawkwell L, Stafford N. Radioresistant laryngeal cancer: beyond the TNM stage. *International Journal of Otolaryngology and Allied Sciences.* 2004;29105-14.
55. Spriano G, Piantanida R, Pellini R, Muscatello L. Elective treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: clinical experience. *Head Neck.* 2003;25:97-102.
56. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Rottoli A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 27;349:2091-8.
57. Bhalavat RL, Fakhri AR, Mistry RC, Mahantshetty U. Radical radiation vs surgery plus post-operative radiation in advanced (resectable) supraglottic larynx and pyriform sinus cancers: a prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:750-6.
58. Gallo A, de Vincentiis M, Mancio V, Simonelli M, Fiorella ML, Shah JP. CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope.* 2002;112:370-4.
59. Spriano G, Pellini R, Romano G, Muscatello L, Roselli R. Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure. *Head Neck.* 2002;24:759-65.
60. Arcangeli G, Saracino B, Danesi DT, De Campora E, Giovinazzo G, Cognetti F, Carlini P, Arcangeli S, Mecozzi A. Accelerated hyperfractionated radiotherapy and concurrent protracted venous infusion chemotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol.* 2002;25:431-7.
61. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer.* 2001;92:3030-6.
62. Chiesa F, Tradati N, Giugliano G, Ansarin M, Gibelli B, Calabrese L. New therapeutic approaches in head and neck oncology. Can surgeons do more? *Tumori.* 2001;87:S52-3.
63. de Campora E, Radici M, de Campora L. External versus endoscopic approach in the surgical treatment of glottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258:533-6.
64. Gallo A, Moi R, Simonelli M, Vitolo D, Fiorella ML, Marvaso V, Mancio V, de Vincentiis M. Salvage resection after previous laryngeal surgery: total laryngectomy with en bloc resection of the overlying cervical skin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:786-9.
65. Gallo A, de Vincentiis M, Della Rocca C, Moi R, Simonelli M, Minni A, Shaha AR. Evolution of precancerous laryngeal lesions: a clinicopathologic study with long-term follow-up on 259 patients. *Head Neck.* 2001;23:42-7.
66. Gallo A, de Vincentiis M, Della Rocca C, Moi R, Simonelli M, Minni A, Shaha AR. Evolution of precancerous laryngeal lesions: A clinicopathologic study with long-term follow-up on 259 patients. *Head Neck.* 2001;23:42-7.

67. Spriano G, Antognoni P, Sanguineti G, Sormani M, Richetti A, Ameli F, Piantanida R, Luraghi R, Magli A, Corvo R, Tordiglione M, Vitale V. Laryngeal long-term morbidity after supraglottic laryngectomy and postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol.* 2000;21:14-21.
68. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, Olofsson J, Rudert HH, Thumfart W, de Vincentiis M, Wustrow TP. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257:227-31.
69. Laccourreye O, Bassot V, Brasnu D, Laccourreye H. Chemotherapy combined with conservation surgery in the treatment of early larynx cancer. *Curr Opin Oncol.* 1999;11:200-3.
70. de Vincentiis M, Minni A, Gallo A, Di Nardo A. Supracricoid partial laryngectomies: oncologic and functional results. *Head Neck.* 1998;20:504-9.
71. de Vincentiis M, Minni A, Gallo A. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy (CHP) in the treatment of laryngeal cancer: a functional and oncologic experience. *Laryngoscope.* 1996;106:1108-14.
72. De Campora E, Radici M, Bicciolo G. Laryngeal T4 carcinomas. The possibility of conservative treatment. Long-term oncological and functional results. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1995;15:28-39.
73. de Campora E, Radici M, Camaioni A, Pianelli C. Clinical experiences with surgical therapy of cervical metastases from head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994;251:335-41.
74. de Campora E, Radici M, Camaioni A, Miconi M. Clinical experiences with surgical techniques and treatment results in patients undergoing subtotal laryngectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994;251:329-34.
75. de Campora E. Partial vertical laryngectomy (anterior frontal laryngectomy, fronto-lateral laryngectomy). Indications and long-term results *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1991;11 Suppl 33:39-44.
76. Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, Varinelli D, Luraghi R, Cerizza L, Tordiglione M. Conservative management of T1-T2N0 supraglottic cancer: a retrospective study. *Am J Otolaryngol.* 1997;18:299-305.
77. Spriano G, Piantanida R, Maffioli M. Salvage surgery after unsuccessful radiotherapy of cancer of the larynx. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1989;9:161-8. Italian.
78. Peretti G, Piazza C, Cattaneo A, De Benedetto L, Martin E, Nicolai P. Comparison of functional outcomes after endoscopic versus open-neck supraglottic laryngectomies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:827-32.
79. Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Cantarella G, Nicolai P. Vocal outcome after endoscopic cordectomies for Tis and T1 glottic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112:174-9.
80. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, Ghizzardi D, Trimarchi M, Cappiello J, Peretti G, Antonelli AR. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck.* 2002;24:913-20.
81. Russolo M, Giacomarra V, Papanikolla L, Tirelli G. Prognostic indicators of occult metastases in oral cancer. *Laryngoscope.* 2002;112:1320-3.

82. Peretti G, Nicolai P, Piazza C, Redaelli de Zinis LO, Valentini S, Antonelli AR. Oncological results of endoscopic resections of Tis and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110:820-6.
83. Peretti G, Nicolai P, Redaelli De Zinis LO, Berlucchi M, Bazzana T, Bertoni F, Antonelli AR. Endoscopic CO2 laser excision for Tis, T1, and T2 glottic carcinomas: cure rate and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:124-31.
84. Maroldi R, Battaglia G, Nicolai P, Maculotti P, Cappiello J, Cabassa P, Farina D, Chiesa A. CT appearance of the larynx after conservative and radical surgery for carcinomas. *Eur Radiol.* 1997;7:418-31.
85. Nicolai P, Puxeddu R, Cappiello J, Peretti G, Battocchio S, Facchetti F, Antonelli AR. Metastatic neoplasms to the larynx: report of three cases. *Laryngoscope.* 1996;106:851-5.
86. Peretti G, Cappiello J, Nicolai P, Smussi C, Antonelli AR. Endoscopic laser excisional biopsy for selected glottic carcinomas. *Laryngoscope.* 1994;104:1276-9.
87. Ansarin M, Zabrodsky M, Bianchi L, Renne G, Tosoni A, Calabrese L, Tredici P, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Chiesa F. Endoscopic CO2 laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidates for radiotherapy: results of a prospective nonrandomized study. *Head Neck.* 2006;28:121-5.
88. Chiesa F, Tradati N, Calabrese L, Zurrida S, DePaoli F, Costa L, Molinari R. Surgical treatment of laryngeal carcinoma with subglottis involvement. *Oncol Rep.* 2001;8:137-40.
89. Maroldi R, Battaglia G, Maculotti P, Farina D, Milesi F, Chiesa A. Computerized tomography in the surgical planning of supraglottic carcinoma: analysis of cost-effectiveness in 69 patients *Radiol Med (Torino).* 1996;91:590-5.
90. Chiesa F, Tradati N, Costa L, Podrecca S, Boracchi P, Garramone R, Sala L, Bartoli C, Molinari R. CO2 laser surgery in laryngeal cancers: three year results. *Tumori.* 1991;77:151-4.
91. Maurizi M, Paludetti G, Galli J, Ottaviani F, D'Abramo G, Almadori G. Oncological and functional outcome of conservative surgery for primary supraglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256:283-90.
92. De Stefani A, Magnano M, Cavalot A, Usai A, Lerda W, Mola P, Albera R, Ragona R, Gabriele P, Bussi M, Cortesina G. Adjuvant radiotherapy influences the survival of patients with squamous carcinoma of the head and neck who have poor prognoses. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:630-6.
93. Cortesina G, De Stefani A, Cavalot A, Albera R, Rosso P, Bussi M. Current role of radiotherapy in the treatment of locally advanced laryngeal carcinomas. *J Surg Oncol.* 2000;74:79-82.
94. Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Jun;37(3):205-9.
95. Magnano M, De Stefani A, Usai A, Lerda W, Albera R, Ragona R, Bussi M, Airoidi M, Cortesina G. Carcinoma of the larynx in the elderly: analysis of potentially significant prognostic variables. *Aging (Milano).* 1999;11:316-22.
96. Magnano M, Bussi M, De Stefani A, Milan F, Lerda W, Ferrero V, Gervasio F, Ragona R, Gabriele P, Valente G, et al. Prognostic factors for head and neck tumor recurrence. *Acta Otolaryngol.* 1995;115:833-8.

97. Valente G, Garetto ML, Ragona R, Rosmino C, Palestro G, Bussi M, Giordano C, Gabriele P. Prognostic factors in the radio-surgical treatment of laryngeal carcinoma. *Radiol Med (Torino)*. 1995;89:302-6.
98. Di Nicola V, Resta L, Rotundo L, Fiorella ML, Fiorella R. Evaluation of resection margins as a prognostic factor in the surgical treatment of laryngeal carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1999;19:325-41.
99. Remacle M, Lawson G. Transoral laser microsurgery is the recommended treatment for early glottic cancers. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1999;53:175-8.
100. Fiorella R, Di Nicola V, Mangiatordi F, Fiorella ML. Indications for frontolateral laryngectomy and prognostic factors of failure. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256:423-5.
101. Fiorella R, Di Nicola V, Resta L. Epidemiological and clinical relief on hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;527:77-81.
102. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
103. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-704.
104. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in head and neck cancers. 2006. Available at www.nccn.org.
105. Bourhis J, Rivera F, Mesia R et al. Phase I/II Study of Cetuximab in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Fluorouracil in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol* 2006;24:2866-2872.
107. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3693-3704.