

# Dental Cadmos

## DOSSIER CANCRO MODULO 3 - TRATTAMENTO CHIRURGICO E NON CHIRURGICO

--Manuscript Draft--

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Manuscript Number:</b>    | DentalCadmos-D-20-00104R1   |
| <b>Article Type:</b>         | Dossier   |
| <b>Section/Category:</b>     | Patologia Orale   |
| <b>Keywords:</b>             | cancro orale, chirurgia, radioterapia, terapia medica, team multidisciplinare.  |
| <b>Corresponding Author:</b> | Andrea Sardella, MD<br>State University of Milan<br>Milan, ITALY  |
| <b>First Author:</b>         | Andrea Sardella, MD   |
| <b>Order of Authors:</b>     | Andrea Sardella, MD<br>Federico Biglioli<br>Marco Cucurullo<br>Ambra Dioniso<br>Dimitri Rabbiosi<br>Luca Tagliabue<br>Angelo Del Sole<br>Ciro Franzese<br>Carla Codecà<br>Martina Violati<br>Daris Ferrari  |
| <b>Abstract:</b>             | <p><b>ABSTRACT</b></p> <p><b>Obiettivi.</b> Questo articolo ha lo scopo di fornire un aggiornamento rivolto all'odontoiatra relativo ai tumori del distretto testa e collo. Questo obiettivo verrà raggiunto presentando sia letteratura medica che l'esperienza di figure sanitarie coinvolte quotidianamente nel trattamento di tali pazienti oncologici.</p> <p><b>Materiali e Metodi.</b> Il materiale qui presentato costituisce un aggiornamento sull'argomento, in forma di sintesi fra quanto presente nella letteratura scientifica e l'esperienza di operatori esperti impegnati quotidianamente nella gestione di pazienti oncologici del distretto testa e collo.</p> <p><b>Risultati.</b> Come già riportato in questo dossier, le neoplasie del distretto testa-collo in generale e quelle del cavo orale in particolare sono malattie aggressive, gravate nel 50% dei casi da ricorrenze loco-regionali o metastasi a distanza. Per tali motivi, il loro trattamento richiede la collaborazione fra chirurghi, oncologi e radioterapisti. Inoltre, vi sono certamente altre figure che giocano un ruolo cruciale nella gestione complessiva di questi malati. Nel singolo paziente, la scelta del trattamento ottimale è diventata recentemente più complicata in considerazione delle molteplici possibilità che derivano da avanzamenti in campo chirurgico, radioterapico e medico: per questo, solo un approccio multidisciplinare è in realtà grado di offrire il corretto trattamento nel paziente giusto. Per esempio, è ora ampiamente noto che il carcinoma del terzo posteriore della lingua che sia HPV-positivo (HPV, Human Papilloma Virus) abbia una miglior risposta al trattamento se questo preveda radioterapia e, quindi, una sopravvivenza più favorevole rispetto ai casi HPV-negativi. La radioterapia (RT) è oramai diventata parte integrante dell'approccio multidisciplinare e frequentemente accompagna il fondamento terapeutico ancora oggi rappresentato dalla chirurgia. L'adozione della radio-terapia a intensità modulata (intensity modulated radiation therapy, IMRT) ha rivoluzionato l'approccio al cancro orale. L'IMRT ha dimostrato, infatti, di aumentare l'accuratezza nel bersaglio rappresentato dai tessuti tumorali, riducendo il coinvolgimento dei tessuti sani circostanti e quindi la tossicità generale. Nei casi di</p> |

neoplasie estese l'approccio chirurgico richiede ampie escissioni seguite da ricostruzioni con lembi loco-regionali o lembi vascolari liberi. È sempre necessario, quando anatomicamente possibile, assicurare un margine pari a 1 cm di tessuto clinicamente sano e, in ogni caso, una valutazione intraoperatoria su sezioni congelate assicura una corretta valutazione del margine libero da malattia. La ricostruzione ottimale prevede un lembo libero micro vascolare, che offre i migliori risultati ottenibili soprattutto relativamente al recupero delle funzioni della fonazione e della deglutizione. Relativamente alla terapia medica, il Cetuximab rappresenta uno dei pochi farmaci autorizzato per e neoplasie testa/collo. Questo farmaco è un anticorpo monoclonale cui bersaglio è rappresentato dal recettore del fattore di crescita epidermico (epidermal growth factor receptor, EGFR) la cui efficacia, peraltro, quando impiegato come unico trattamento è modesta. Altri agenti, come cisplatino o 5-fluoracile, che interferiscono con i processi di divisione cellulare, sono spesso usati in combinazione con il Cetuximab.

**Conclusioni.** La funzione del team multidisciplinare nei tumori testa (collo è quella di riunire differenti figure sanitarie il cui scopo comune è migliorare la prognosi e la qualità di vita dei malati. Ci sono molte ricerche cliniche che dimostrano i vantaggi di questo approccio. Chirurghi, radioterapisti e oncologi devono essere coinvolti, così come anche altre figure (logopedisti, dietologi, psicologi, odontoiatri...) il cui ruolo verrà descritto in altri capitoli.

**Significato clinico.** Solo un approccio multidisciplinare, con una attenta valutazione dello stadio iniziale di malattia e delle condizioni psico-fisiche del malato è in grado di ottenere i migliori risultati possibili in casi di neoplasia maligne della bocca e del distretto testa/collo.

**Parole chiave:** cancro orale, chirurgia, radioterapia, terapia medica, team multidisciplinare.

#### ABSTRACT

**Objectives.** This contribution aims to update the dentist on some important knowledge about cancer of the mouth, particularly on the surgical, medical and radiotherapy treatment in a multidisciplinary approach.

#### Materials and methods

The material reported here represents the most up-to-date data on the subject, in a sort of a summary of the indications found in the medical literature and the experience of operators engaged on a daily basis in the treatment of head and neck cancer patients.

#### Results

As already stated in this dossier, the neoplasms of the head and neck area, and of the oral cavity in particular, represent aggressive diseases, burdened by 50% of loco-regional recurrences or distant metastases. For this reason, their treatment requires an initial collaboration between surgeon, oncologist and radiotherapist. Moreover, there are many other figures who play a crucial role in the overall management of these patients.

The choice of the optimal treatment option, in the single patient, has recently become more difficult in consideration of the different possibilities that derive from the advances in surgery, radiotherapy and medical treatment: only a multidisciplinary approach is able to offer the right treatment in the right patient.

It is now widely known that carcinoma of the posterior third of the tongue that is HPV-positive (Human Papilloma Virus, HPV) has a better response to treatment if radiotherapy is provided, and better overall survival when compared with HPV-negative case.

Radiotherapy (RT) has become an integral part of the multidisciplinary approach and frequently accompanies the fundamental therapeutic strategy still represented by surgery. The adoption of intensity modulated radiation therapy (IMRT) has reformed the approach to oral cancer. IMRT has been shown to improve accuracy towards tumor tissue, reducing the involvement of surrounding healthy tissues, leading to lower general toxicities.

Surgical intervention in the most advanced cases always requires large excisions followed by reconstructions with loco-regional flaps or free microvascular flaps. It is always necessary, when anatomically possible, to provide a margin of at least 1 cm of clinically healthy tissue and, in any case, intraoperative sections of frozen tissue allow to obtain confirmation of free margins.

The optimal reconstructive option is represented by free microvascular flaps, which offer the best results obtainable in relation to speech and swallowing functions. With

regard to medical therapy, Cetuximab is one of the few drugs authorized for use in head / neck neoplasms. It is a monoclonal antibody, targeting epidermal growth factor receptor (EGFR) receptors, whose efficacy when used alone is rather modest (3). Other agents, such as cisplatin or 5-fluoracil, which interfere with cell division, often used in combination with Cetuximab increase responses.

#### Conclusions

The function of the multidisciplinary team in head / neck tumours is to bring together different healthcare professionals whose goal is to improve the prognosis and quality of life of patients. There are numerous clinical researches that testify to the advantages of this approach. Surgeons, radiotherapists and oncologists must be involved but also other figures (speech therapists, dieticians, psychologists, dentists, ...) whose role will be described in the next chapter.

#### Clinical significance

Only a multidisciplinary approach, with a careful initial assessment of the stage of the disease and of the psycho-physical conditions of the patient, is able to obtain the best possible results in the case of malignant neoplasms of the oral cavity and of the head / neck district.

## **DOSSIER CANCRO**

### **MODULO 3**

#### **TRATTAMENTO CHIRURGICO E NON CHIRURGICO**

#### **SURGICAL AND NON SURGICAL TREATMENT**

**Il team multidisciplinare nella gestione dei tumori della testa e del collo**

**Il trattamento chirurgico dei tumori della testa e del collo**

**I trattamenti sistemici nei tumori della testa e del collo**

**La radioterapia nei tumori della testa e del collo**

**Il ruolo della diagnostica per immagini e della medicina nucleare nei tumori della testa e del collo.**

Federico Biglioli<sup>1</sup>, Andrea Sardella<sup>2\*</sup>, Marco Cucurullo<sup>1</sup>, Ambra Dionisio<sup>1</sup>, Dimitri Rabbiosi<sup>1</sup>, Luca Tagliabue<sup>3</sup>, Angelo Del Sole<sup>3</sup>, Ciro Franzese<sup>4</sup>, Carla Codecà<sup>5</sup>, Martina Violati<sup>5</sup> e Daris Ferrari<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze per la Salute U.O.C. di Chirurgia Maxillo-facciale, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano (Direttore: Prof. Federico Biglioli)

<sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, U.O.C. di Odontoiatria e Stomatologia I, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano (Direttore: Prof. Andrea Sardella), \*(autore corrispondente)

<sup>3</sup>U.O.C. di Medicina Nucleare (Direttore: Dr. Luca Tagliabue)

<sup>4</sup>Unità Operativa di Radioterapia e Radiochirurgia, Humanitas Research Hospital, Milano (Direttore: Prof.ssa Marta Scorsetti)

<sup>5</sup>U.O.C. di Oncologia Medica, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano (Direttore: Prof. Daris Ferrari)

\* Andrea Sardella [andrea.sardella@unimi.it](mailto:andrea.sardella@unimi.it), telefono 02.5031.9022

## GUIDA

1 Le informazioni qui contenute rappresentano le informazioni più aggiornate sull'argomento, sintesi delle  
2 indicazioni presenti nella letteratura medica e dell'esperienza di operatori impegnati quotidianamente nel  
3 trattamento del paziente oncologico del distretto test-collo. Come già affermato in questo dossier, le  
4 neoplasie del distretto testa collo, e del cavo orale in particolare, rappresentano malattie aggressive,  
5 gravate dal 50% di ricorrenze loco-regionali o di metastasi a distanza. Per questo motivo, il loro trattamento  
6 richiede una collaborazione iniziale fra chirurgo, oncologo e radioterapista. Sono, poi, molte altre le figure  
7 che giocano un ruolo cruciale nel management complessivo di questi malati. La scelta dell'opzione ottimale  
8 di trattamento, nel singolo malato, è recentemente diventata più difficile in considerazione delle diverse  
9 possibilità che derivano dagli avanzamenti della chirurgia, della radioterapia e del trattamento medico: solo  
10 un approccio multidisciplinare è in grado di offrire il trattamento giusto nel paziente giusto. Ad esempio, è  
11 ormai ampiamente noto che il carcinoma del terzo posteriore della lingua che sia HPV-positivo (Human  
12 Papilloma Virus, HPV) abbia una migliore risposta alle cure, se viene prevista la radioterapia, e una miglior  
13 sopravvivenza generale quando confrontato con casi HPV-negativi. Proprio la radioterapia (RT) è divenuta  
14 una parte integrante dell'approccio multidisciplinare e accompagna frequentemente la strategia  
15 terapeutica fondamentale ancora oggi rappresentata dalla chirurgia. L'adozione della terapia radiante a  
16 intensità modulata (*intensity modulated radiation therapy*, IMRT) ha rivoluzionato l'approccio verso i  
17 tumori orali. L'IMRT ha dimostrato di migliorare la precisione verso il tessuto tumorale, riducendo il  
18 coinvolgimento dei tessuti sani circostanti portando a minori tossicità generali. L'intervento chirurgico dei  
19 casi più avanzati richiede sempre ampie escissioni seguite da ricostruzioni con lembi loco-regionali o lembi  
20 liberi microvascolari. È sempre necessario, quando anatomicamente possibile, prevedere un margine di  
21 almeno 1 cm di tessuto clinicamente sano e, in ogni caso, sezioni intraoperatorie di tessuto congelato  
22 consentono di ottenere la conferma di margini liberi. L'opzione ricostruttiva ottimale è rappresentata dai  
23 lembi liberi microvascolari, che offrono i migliori risultati ottenibili relativamente alle funzioni fonatorie e  
24 della deglutizione. Relativamente alla terapia medica, il Cetuximab è uno dei pochi farmaci autorizzati per  
25 l'utilizzo nelle neoplasie testa/collo. Si tratta di un anticorpo monoclonale, mirato ai recettori del fattore di  
26 crescita epidermica (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), la cui efficacia quando impiegato da solo è  
27 piuttosto modesta. Altri agenti, come cisplatino o 5-fluoracile, in grado di interferire con la divisione  
28 cellulare, usati spesso in associazione al Cetuximab incrementano le risposte. La funzione del team  
29 multidisciplinare nei tumori del distretto testa/collo è quello di riunire diverse figure sanitarie il cui  
30 obiettivo è migliorare la prognosi e la qualità di vita dei malati. Numerose sono le ricerche cliniche che  
31 testimoniano i vantaggi di questo approccio. Devono essere coinvolti chirurghi, radioterapisti e oncologi ma  
32 anche altre figure (logopedisti, dietisti, psicologi, odontoiatri, ...) il cui ruolo verrà descritto nel capitolo  
33 successivo. Solo un approccio multidisciplinare, con una attenta valutazione iniziale dello stadio di malattia  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 e delle condizioni psico-fisiche del malato, è in grado di ottenere i migliori risultati possibili in caso di  
2 neoplasie maligne del cavo orale e del distretto testa/collo.  
3  
4  
5  
6

## 7 **ABSTRACT**

8 Obiettivi. Questo articolo ha lo scopo di fornire un aggiornamento rivolto all'odontoiatra relativo ai tumori  
9 del distretto testa e collo. Questo obiettivo verrà raggiunto presentando sia letteratura medica che  
10 l'esperienza di figure sanitarie coinvolte quotidianamente nel trattamento di tali pazienti oncologici.  
11  
12

13 Materiali e Metodi. Il materiale qui presentato costituisce un aggiornamento sull'argomento, in forma di  
14 sintesi fra quanto presente nella letteratura scientifica e l'esperienza di operatori esperti impegnati  
15 quotidianamente nella gestione di pazienti oncologici del distretto testa e collo.  
16  
17

18 Risultati. Come già riportato in questo dossier, le neoplasie del distretto testa-collo in generale e quelle del  
19 cavo orale in particolare sono malattie aggressive, gravate nel 50% dei casi da ricorrenze loco-regionali o  
20 metastasi a distanza. Per tali motivi, il loro trattamento richiede la collaborazione fra chirurghi, oncologi e  
21 radioterapisti. Inoltre, vi sono certamente altre figure che giocano un ruolo cruciale nella gestione  
22 complessiva di questi malati. Nel singolo paziente, la scelta del trattamento ottimale è diventata  
23 recentemente più complicata in considerazione delle molteplici possibilità che derivano da avanzamenti in  
24 campo chirurgico, radioterapico e medico: per questo, solo un approccio multidisciplinare è in realtà grado  
25 di offrire il corretto trattamento nel paziente giusto. Per esempio, è ora ampiamente noto che il carcinoma  
26 del terzo posteriore della lingua che sia HPV-positivo (HPV, Human Papilloma Virus) abbia una miglior  
27 risposta al trattamento se questo preveda radioterapia e, quindi, una sopravvivenza più favorevole rispetto  
28 ai casi HPV-negativi. La radioterapia (RT) è oramai diventata parte integrante dell'approccio  
29 multidisciplinare e frequentemente accompagna il fondamento terapeutico ancora oggi rappresentato  
30 dalla chirurgia. L'adozione della radio-terapia a intensità modulata (intensity modulated radiation therapy,  
31 IMRT) ha rivoluzionato l'approccio al cancro orale. L'IMRT ha dimostrato, infatti, di aumentare l'accuratezza  
32 nel bersaglio rappresentato dai tessuti tumorali, riducendo il coinvolgimento dei tessuti sani circostanti e  
33 quindi la tossicità generale. Nei casi di neoplasie estese l'approccio chirurgico richiede ampie escissioni  
34 seguite da ricostruzioni con lembi loco-regionali o lembi vascolari liberi. È sempre necessario, quando  
35 anatomicamente possibile, assicurare un margine pari a 1 cm di tessuto clinicamente sano e, in ogni caso,  
36 una valutazione intraoperatoria su sezioni congelate assicura una corretta valutazione del margine libero da  
37 malattia. La ricostruzione ottimale prevede un lembo libero micro vascolare, che offre i migliori risultati  
38 ottenibili soprattutto relativamente al recupero delle funzioni della fonazione e della deglutizione.  
39  
40 Relativamente alla terapia medica, il Cetuximab rappresenta uno dei pochi farmaci autorizzati per e  
41 neoplasie testa/collo. Questo farmaco è un anticorpo monoclonale cui bersaglio è rappresentato dal  
42 recettore del fattore di crescita epidermico (epidermal growth factor receptor, EGFR) la cui efficacia,  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 peraltro, quando impiegato come unico trattamento è modesta. Altri agenti, come cisplatino o 5-fluoracile,  
2 che interferiscono con i processi di divisione cellulare, sono spesso usati in combinazione con il Cetuximab.  
3 Conclusioni. La funzione del team multidisciplinare nei tumori testa (collo è quella di riunire differenti figure  
4 sanitarie il cui scopo comune è migliorare la prognosi e la qualità di vita dei malati. Ci sono molte ricerche  
5 cliniche che dimostrano i vantaggi di questo approccio. Chirurghi, radioterapisti e oncologi devono essere  
6 coinvolti, così come anche altre figure (logopedisti, dietologi, psicologi, odontoiatri...) il cui ruolo verrà  
7 descritto in altri capitoli.

8  
9  
10  
11  
12 Significato clinico. Solo un approccio multidisciplinare, con una attenta valutazione dello stadio iniziale di  
13 malattia e delle condizioni psico-fisiche del malato è in grado di ottenere i migliori risultati possibili in casi di  
14 neoplasia maligne della bocca e del distretto testa/collo.

15  
16  
17 Parole chiave: cancro orale, chirurgia, radioterapia, terapia medica, team multidisciplinare.  
18  
19  
20

## 21 **ABSTRACT**

22  
23 **Objectives.** This contribution aims to update the dentist on some important knowledge about cancer of the  
24 mouth, particularly on the surgical, medical and radiotherapy treatment in a multidisciplinary approach.

## 25 **Materials and methods**

26  
27  
28 The material reported here represents the most up-to-date data on the subject, in a sort of a summary of  
29 the indications found in the medical literature and the experience of operators engaged on a daily basis in  
30 the treatment of head and neck cancer patients.  
31

## 32 **Results**

33  
34  
35 As already stated in this dossier, the neoplasms of the head and neck area, and of the oral cavity in  
36 particular, represent aggressive diseases, burdened by 50% of loco-regional recurrences or distant  
37 metastases. For this reason, their treatment requires an initial collaboration between surgeon, oncologist  
38 and radiotherapist. Moreover, there are many other figures who play a crucial role in the overall  
39 management of these patients.  
40

41  
42  
43 The choice of the optimal treatment option, in the single patient, has recently become more difficult in  
44 consideration of the different possibilities that derive from the advances in surgery, radiotherapy and  
45 medical treatment: only a multidisciplinary approach is able to offer the right treatment in the right patient.  
46

47  
48 It is now widely known that carcinoma of the posterior third of the tongue that is HPV-positive (Human  
49 Papilloma Virus, HPV)) has a better response to treatment if radiotherapy is provided, and better overall  
50 survival when compared with HPV-negative case.  
51

52  
53  
54 Radiotherapy (RT) has become an integral part of the multidisciplinary approach and frequently  
55 accompanies the fundamental therapeutic strategy still represented by surgery. The adoption of intensity  
56 modulated radiation therapy (IMRT) has reformed the approach to oral cancer. IMRT has been shown to  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

improve accuracy towards tumor tissue, reducing the involvement of surrounding healthy tissues, leading to lower general toxicities.

Surgical intervention in the most advanced cases always requires large excisions followed by reconstructions with loco-regional flaps or free microvascular flaps. It is always necessary, when anatomically possible, to provide a margin of at least 1 cm of clinically healthy tissue and, in any case, intraoperative sections of frozen tissue allow to obtain confirmation of free margins.

The optimal reconstructive option is represented by free microvascular flaps, which offer the best results obtainable in relation to speech and swallowing functions. With regard to medical therapy, Cetuximab is one of the few drugs authorized for use in head / neck neoplasms. It is a monoclonal antibody, targeting epidermal growth factor receptor (EGFR) receptors, whose efficacy when used alone is rather modest (3). Other agents, such as cisplatin or 5-fluoracil, which interfere with cell division, often used in combination with Cetuximab increase responses.

### **Conclusions**

The function of the multidisciplinary team in head / neck tumours is to bring together different healthcare professionals whose goal is to improve the prognosis and quality of life of patients. There are numerous clinical researches that testify to the advantages of this approach. Surgeons, radiotherapists and oncologists must be involved but also other figures (speech therapists, dieticians, psychologists, dentists, ...) whose role will be described in the next chapter.

### **Clinical significance**

Only a multidisciplinary approach, with a careful initial assessment of the stage of the disease and of the psycho-physical conditions of the patient, is able to obtain the best possible results in the case of malignant neoplasms of the oral cavity and of the head / neck district.

**Key words.** Oral cancer; surgery; radiotherapy; medical therapy; multidisciplinary team

### **SOMMARIO**

È ormai provato il ruolo determinante del team multidisciplinare (MDT) nella gestione dei pazienti affetti da tumori della testa e del collo. L'incontro di figure specialistiche diverse può offrire ai pazienti proposte diagnostiche e terapeutiche non solo in linea con le linee-guida ma anche aggiornate e innovative. Il continuo scambio culturale all'interno del MDT è garanzia di aggiornato "expertise" e riduce al minimo la possibilità di errore, con significativo vantaggio per i pazienti sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita. Nonostante i notevoli passi avanti compiuti nell'ambito delle terapie mediche e radianti, la chirurgia riveste ancora oggi un ruolo critico nell'approccio al cancro orale, con un potenziale curativo variabile soprattutto in virtù della possibilità di affiancarla a terapie adiuvanti: il trattamento chirurgico può essere infatti realizzato in un programma terapeutico unimodale per le lesioni più piccole (stadio I-II) o multimodale (associato a radioterapia e chemioterapia) nel caso di tumori più estesi (stadio III-IV). L'elevata

1 aggressività delle neoplasie orali e la conseguente azione distruttrice a carico delle strutture cervico-facciali,  
2 richiede sempre un trattamento composto da due fasi principali: la resezione del tumore primitivo e delle  
3 eventuali metastasi linfonodali, al fine di ottenere la completa eradicazione della malattia, e la successiva  
4 ricostruzione della regione, sul piano morfologico e funzionale, secondo il principio di *restitutio ad*  
5 *integrum*. Importante è anche la gestione chirurgica dei linfonodi laterocervicali. E' indicata la loro  
6 rimozione sulla base dell'estensione del tumore primitivo e sull'eventuale presenza di metastasi linfonodali  
7 al momento della diagnosi, determinata mediante esame clinico e radiologico.

8 Dal punto di vista medico, abbiamo oggi a disposizione tre tipologie di farmaci, rappresentati dalla  
9 chemioterapia tradizionale (es., cisplatino, 5-fluorouracile (5FU) e taxani); la terapia a bersaglio molecolare  
10 (es., l'"epitelial growth factor receptor", EGFR), bloccato da uno specifico anticorpo somministrabile per via  
11 endovenosa, il cetuximab; l'immunoterapia (es., nivolumab e il pembrolizumab).

12 La radioterapia, un'altra terapia a disposizione in ambito oncologico, è da riservare a quei casi selezionati in  
13 cui il paziente non è candidabile al trattamento chirurgico (condizioni generali, comorbidità). Peraltro,  
14 diversi trials clinici hanno dimostrato come la radioterapia adiuvante, da sola o in combinazione con la  
15 chemioterapia, può determinare una riduzione del rischio di recidiva locale e migliorare la sopravvivenza  
16 globale. Ad oggi, il trattamento adiuvante standard in presenza di fattori di rischio postoperatori sfavorevoli  
17 quali i margini positivi e/o l'estensione extra-capsulare delle localizzazioni linfonodali è rappresentato dal  
18 trattamento combinato di radio-chemioterapia. Nei pazienti con altri fattori di rischio quali lo stadio pT3-  
19 pT4, l'infiltrazione perineurale, l'invasione linfo-vascolare, i margini "close" (1-5 mm) o una malattia  
20 linfonodale nel IV e/o V livello, il trattamento adiuvante raccomandato è invece la radioterapia esclusiva.

21 La dose standard raccomandata nel setting adiuvante varia a seconda delle aree considerate: 60-66 Gy (2  
22 Gy/frazione) sulle aree ad alto rischio (eventuale residuo di malattia) e 54-60 (1.8-2 Gy/frazione) sulle aree  
23 a intermedio-basso rischio (es., linfonodi di drenaggio non interessati dal tumore).

24 Un intervallo prolungato tra la chirurgia e l'avvio del trattamento adiuvante è stato associato a un maggior  
25 rischio di ricaduta loco-regionale e ad una ridotta sopravvivenza globale. Le linee guida attuali  
26 raccomandano di iniziare il trattamento adiuvante (radioterapia o radio-chemioterapia combinata) entro le  
27 6 settimane dall'intervento chirurgico. Inoltre, tutti i pazienti dovrebbe essere trattati con una radioterapia  
28 ad intensità modulata (IMRT) o con la sua variante volumetrica ad arco (VMAT), tecniche moderne e  
29 altamente precise che permettono di trattare in modo selettivo le sedi di malattia, risparmiando il più  
30 possibile gli organi sani adiacenti.

31 Il ruolo della medicina nucleare nella gestione dei pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo  
32 consiste essenzialmente nell'applicazione della metodica PET/TC, una metodica di imaging "ibrido" che  
33 consente di abbinare le caratteristiche metaboliche di una lesione (componente PET, Positron Emission  
34 Tomography, tomografia ad emissione di positroni) alle sue caratteristiche morfologiche (componente CT,  
35 Computed Tomography, tomografia computerizzata). Il razionale su cui si basa l'utilizzo della PET/CT si basa

1 sul fatto che le neoplasie tendono ad utilizzare per il proprio metabolismo più glucosio delle cellule sane  
2 circostanti. La PET/CT è attualmente ampiamente utilizzata in oncologia, anche del distretto testa/collo, ed  
3 è considerata il più delle volte complementare alle metodiche di radiodiagnostica convenzionale (CT,  
4 ecografia, risonanza magnetica). Un ulteriore impiego della PET/CT è quello teso alla valutazione del  
5 tumore primitivo di origine sconosciuta, ovvero il quadro caratterizzato dalla presenza di linfadenopatie  
6 secondarie correlate ad un tumore primitivo occulto, la cui reale presenza è quindi fondamentale appurare  
7 prima di procedere a biopsie casuali in quale atea del distretto testa/collo.  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## INTRODUZIONE

### IL TEAM MULTIDISCIPLINARE NELLA GESTIONE DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

Negli anni recenti le nuove conoscenze e gli sviluppi tecnologici nell'ambito della ricerca biomolecolare hanno determinato l'orientamento della scienza, e dell'oncologia in particolare, verso la ricerca di quella che viene ambiziosamente definita "medicina di precisione" (1).

Si tratta di un concetto innovativo che mette al centro la specificità della cellula tumorale con le sue caratterizzazioni biologiche intracellulari e la possibilità di agire su questi bersagli con farmaci mirati ("*target therapies*"). Un balzo in avanti così audace non deve far perdere di vista il fatto che il paziente rimane l'oggetto principale della nostra attenzione. Quindi la medicina di precisione deve sempre comunque far riferimento all'essere umano nel suo insieme, fatto di geni, cellule, tessuti, emozioni, rapporti, famiglia, socialità.

I tumori della testa e del collo, per la loro storia naturale e le caratteristiche cliniche sono fra i più difficili da affrontare. Il paziente presenta alterazioni che coinvolgono sistemi fondamentali della vita di relazione come la respirazione, la deglutizione (quindi la nutrizione), il linguaggio e l'estetica del volto. Quindi, le scelte diagnostiche e il trattamento ottimale devono passare attraverso la valutazione di varie figure di riferimento, ognuna impegnata a risolvere le problematiche cliniche e psicosociali attinenti alla propria esperienza e competenza.

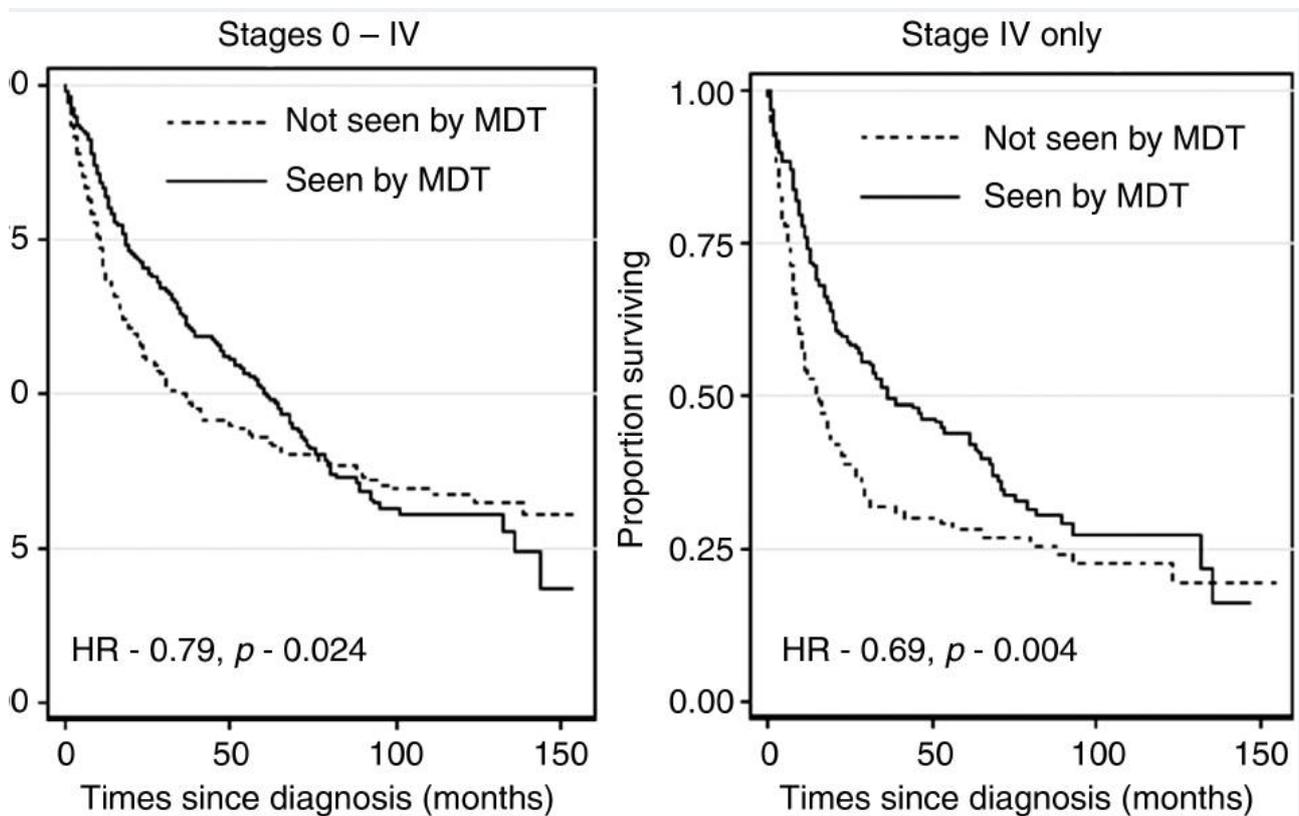
Al fine di offrire ai pazienti piani di trattamento olistici che possano garantire efficacia di risultato e buona qualità di vita, si sono realizzati nel corso degli anni i "*teams*" specialistici multidisciplinari (MDT) che convogliano varie figure in un gruppo completamente dedicato alla gestione dei nuovi casi di tumore. Per le patologie oncologiche della testa e del collo le figure coinvolte, per la molteplicità dei problemi clinici da risolvere, sono numerose (2-6).

Considerato che, soprattutto negli stadi iniziali, il trattamento risolutivo può essere la chirurgia o la radioterapia, chirurgo (otorinolaringoiatra, maxillo-facciale, stomatologo) e radioterapista devono obbligatoriamente affiancare l'oncologo nella decisione del trattamento iniziale. Data la complessità della patologia e i risvolti funzionali degli interventi proposti, le alterate funzioni vitali, l'impatto sulla famiglia e sulle istanze socio-economiche e la frequente difficoltà a mantenere l'equilibrio emotivo, nel MDT devono possibilmente essere presenti il patologo, il radiologo, il nutrizionista, il fisioterapista, lo psicologo e il palliativista.

L'insieme di queste figure ha l'obiettivo di eliminare i pregiudizi derivanti da decisioni univoche e non condivise, e di mettere a disposizione del paziente tutte le competenze necessarie al processo di "*decision-making*". Inoltre, è necessario per valutare correttamente tutti gli aspetti diagnostici e terapeutici della patologia, in un confronto continuo fra specialisti alla pari. Va ricordato che attualmente le linee guida internazionali possono offrire raccomandazioni ambigue o suggerire varie modalità di gestione terapeutica per ogni singolo problema. L'expertise dei componenti del MDT può ovviare a questi inconvenienti

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
realizzando una serie di percorsi diagnostico-terapeutici modulati perfettamente sulla realtà della struttura in cui il paziente è seguito. Questa è anche l'occasione per una rivisitazione delle linee-guida, una costante valutazione della aderenza ad esse e uno stimolo continuo all'aggiornamento.

L'efficacia dei MDT sulle scelte terapeutiche è stata ben studiata negli ultimi anni ed è stato documentato come l'aderenza del gruppo multidisciplinare alle linee-guida possa offrire ai pazienti l'opportunità di ricevere il miglior trattamento disponibile con una ricaduta significativa sulla sopravvivenza. In realtà, benché confutate da un paio di recenti meta-analisi, queste conclusioni sembrano essere chiare a tutta la comunità scientifica, in particolare nei gruppi che si occupano di neoplasie della testa e del collo, dove più evidente è la necessità di integrazione fra specialisti diversi (2-9).

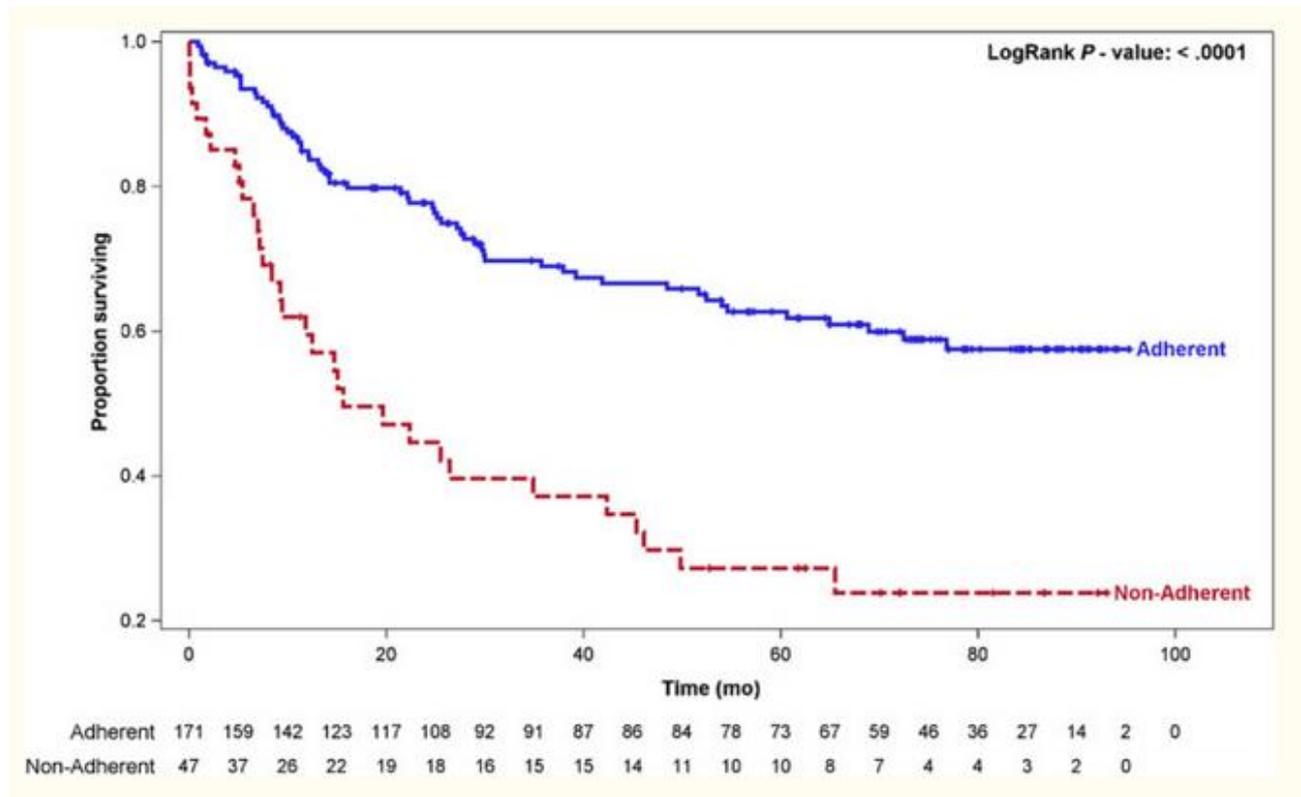


45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
**Grafico 1** (tratta da PL Friedland et al. Br J Cancer, 2011) Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per i pazienti valutati e non valutati in un MDT.

Alcuni studi sulla popolazione affetta da neoplasie testa-collo hanno dimostrato un effetto significativo sulla sopravvivenza dei pazienti valutati nell'ambito di un MDT, in particolare nello stadio IV, dove le decisioni cliniche coinvolgono un maggior numero di specialisti e i provvedimenti terapeutici sono spesso di natura integrata (**Grafico 1**), (10).

In un MDT ben strutturato le indicazioni che emergono dalla discussione collegiale sono rese effettive in oltre l'80% dei casi. Compito di rilievo degli specialisti coinvolti è trasmettere con precisione e chiarezza ai

1 pazienti e ai familiari le scelte condivise, in modo da dar loro l'opportunità di considerarle in ogni dettaglio.  
2 La scelta del paziente (dettata da motivi personali, familiari, psicologici, religiosi ecc.) rimane in ultima  
3 analisi l'ultima possibilità di deviazione dalle proposte del MDT. Si tratta di eventualità non frequenti ma è  
4 documentato che quanto più ci si discosti dal piano terapeutico proposto (mancata aderenza) tanto  
5 peggiori saranno i risultati clinici (Grafico 2), (11).  
6  
7  
8  
9



37 **Grafico 2** (tratta da MS Rangabashyam et al. Cancer Medicine, 2020) Curve di sopravvivenza che descrivono i pazienti che aderiscono e che non  
38 aderiscono alle indicazioni del MDT.  
39  
40  
41  
42

43 In conclusione sembra opportuno ribadire il ruolo determinante del MDT nella gestione di una complessa  
44 patologia oncologica quale quella che si occupa dei tumori della testa e del collo. L'incontro di figure  
45 specialistiche diverse può offrire ai pazienti proposte diagnostiche e terapeutiche non solo in linea con le  
46 linee-guida ma anche aggiornate e innovative. Il continuo scambio culturale all'interno del MDT è garanzia  
47 di aggiornato "expertise" e riduce al minimo la possibilità di errore, con significativo vantaggio per i pazienti  
48 sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita.  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## MATERIALI E METODI

### IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

Il carcinoma squamocellulare del cavo orale, più comunemente descritto come cancro orale, rappresenta un'entità patologica altamente invalidante e potenzialmente mortale, la cui cura è spesso dipendente dalla tempestività di intervento. Nonostante i notevoli passi avanti compiuti dal progresso scientifico nell'ambito delle terapie mediche e radianti, la chirurgia riveste ancora oggi un ruolo critico nell'approccio al cancro orale (12), con un potenziale curativo variabile, per lo più significativo, soprattutto in virtù della possibilità di affiancarla a terapie adiuvanti: il trattamento chirurgico può essere infatti realizzato in un programma terapeutico unimodale per le lesioni più piccole (stadio I-II) o multimodale (associato a radioterapia e chemioterapia) nel caso di tumori più estesi (stadio III-IV), (13-15).

La complessità anatomica e funzionale del distretto cervico-facciale impone la massima scrupolosità nella valutazione preoperatoria del paziente oncologico (16). Il coinvolgimento da parte del tumore dell'articolata architettura anatomica della regione ha un importante impatto sia sul piano prognostico che di ripristino funzionale. In particolare, l'infiltrazione dei muscoli pterigoidei e della fossa pterigopalatina, l'estensione alla base cranica o al rinofaringe, il coinvolgimento dell'arteria carotide interna (inteso come tumore che circonda l'arteria per 270° o più), l'infiltrazione di strutture profonde quali fascia prevertebrale e vertebre cervicali, la presenza di metastasi linfonodali o a distanza sono tutti elementi in grado di condizionare in maniera significativa la possibilità di eseguire la resezione completa e radicale della neoplasia, pur non rappresentando costantemente una controindicazione assoluta al trattamento chirurgico.

L'elevata aggressività con cui il cancro orale esercita la sua azione distruttrice a carico delle strutture cervico-facciali, potendo determinare importanti alterazioni morfologiche e funzionali, richiede un trattamento generalmente composto da due fasi principali: la resezione del tumore primitivo e delle eventuali metastasi linfonodali, al fine di ottenere la completa eradicazione della malattia, e la successiva ricostruzione della regione, sul piano morfologico e funzionale, secondo il principio di *restitutio ad integrum*. Entrambe le fasi chirurgiche sono di fondamentale importanza (17).

Per quanto riguarda il trattamento del tumore primitivo, è opportuno ritenere chirurgicamente curabile un tumore che sia resecabile rispettando alcuni criteri di radicalità in relazione alla regione coinvolta. La resezione dovrebbe essere eseguita con tecnica "en-bloc", se possibile, e dovrebbe essere pianificata sulla base dell'estensione del tumore, stabilita mediante esame obiettivo e *imaging* preoperatorio adeguato. Affinché sia considerata radicale, la resezione deve comprendere una cuffia di tessuto sano attorno alla neoplasia: a tal fine è utile condurre la dissezione a circa 1,5-2 cm di distanza dai margini macroscopici del tumore. Per aumentare l'accuratezza della fase demolitiva, utile strumento è rappresentato dall'esame istologico estemporaneo intraoperatorio, mirato a valutare la presenza di infiltrazione neoplastica in corrispondenza dei margini di resezione (18). L'esame intraoperatorio rappresenta uno strumento

1 consolidato e impiegato routinariamente nella pratica clinica, con un ruolo imprescindibile in tutti i casi in  
2 cui non sia possibile definire con certezza l'estensione locale della malattia.

3 Alcuni tratti di mucosa del cavo orale sono anatomicamente in stretta adiacenza a strutture ossee (cresta  
4 alveolare superiore e inferiore, palato, trigono retromolare, pavimento orale, ecc.). Al fine di ottenere  
5 adeguati margini di resezione, pur in assenza di accertata infiltrazione ossea, in tali casi è opportuno  
6 estendere la demolizione alla corticale ossea mandibolare o mascellare, mediante tecniche di  
7 mandibolectomia marginale o maxillectomia parziale. L'infiltrazione della midollare ossea, documentata  
8 agli esami preoperatori o riscontrata durante la dissezione chirurgica, impone d'altra parte la resezione più  
9 estesa del segmento osseo interessato, mediante mandibolectomia segmentaria o maxillectomia totale o  
10 sub-totale (19).

11 Per tumori che insorgono in prossimità di nervi sensitivi o motori, la cui distribuzione è per altro molto  
12 rappresentata nella regione cranio-facciale, l'invasione perineurale dev'essere sempre valutata. Un nervo  
13 cranico funzionante al momento del trattamento chirurgico dovrebbe essere preservato, per quanto  
14 possibile, tenendo conto della necessità di ottenere una asportazione radicale del tumore e che tale  
15 necessità può richiedere il sacrificio di una o più strutture nervose. Se presente infiltrazione macroscopica  
16 di un nervo e se è possibile sacrificarlo senza importanti deficit funzionali, questo dovrebbe essere resecato  
17 insieme al tumore (20). Un nervo cranico resecato per fini di radicalità oncologica dovrebbe essere  
18 ricostruito secondo tecniche e tempistiche convenzionali, ove possibile.

19 La gestione chirurgica dei linfonodi laterocervicali è indicata sulla base dell'estensione del tumore primitivo  
20 e sull'eventuale presenza di metastasi linfonodali al momento della diagnosi, determinata mediante esame  
21 clinico e radiologico.

22 Il più importante fattore predittivo di presenza di metastasi linfonodali occulte è rappresentato dallo  
23 spessore di infiltrazione del tumore primitivo. Il valore di riferimento è stabilito in 4 mm. Per tumori con  
24 spessore di infiltrazione (o DOI, *depth of invasion*) maggiore di 4 mm il rischio di metastasi linfonodali  
25 occulte è statisticamente rilevante (circa 20%). In questi casi uno svuotamento linfonodale  
26 profilattico/stadiativo dovrebbe essere considerato.

27 Il tipo di svuotamento linfonodale da eseguire (mono- o bilaterale, selettivo o radicale, ecc.) è scelto a  
28 discrezione del chirurgo operatore in relazione alla sede del tumore primitivo e alla stadiazione clinica  
29 preoperatoria.

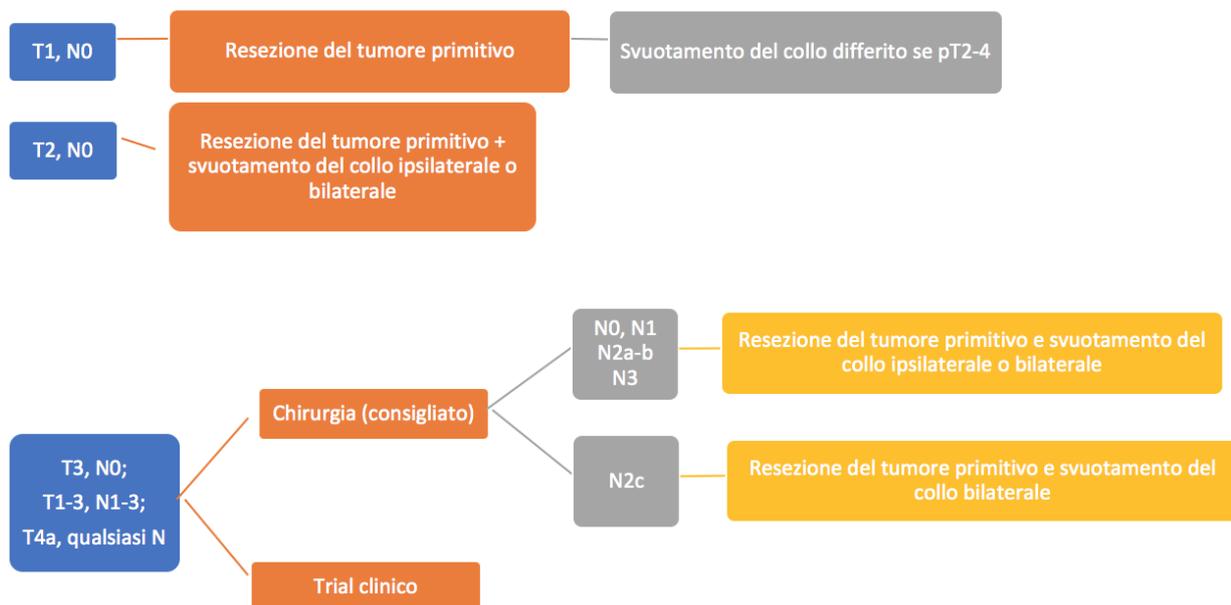
30 Il drenaggio linfatico del distretto cervico-facciale è pressoché interamente a carico dei linfonodi delle  
31 catene laterocervicali, distribuiti su entrambi i lati del collo. Le diverse regioni del distretto afferiscono al  
32 sistema linfatico di uno o entrambi i lati a seconda della propria localizzazione. Nella maggior parte dei casi,  
33 il drenaggio linfatico di una regione affetta da patologia neoplastica sarà monolaterale, ciò implicando che  
34 un eventuale svuotamento linfonodale sia monolaterale. Per le sedi che presentano drenaggio linfatico  
35 bilaterale (base della lingua, palato, rinofaringe, ipofaringe, laringe sopraglottica, ecc.), d'altra parte, un  
36

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

eventuale svuotamento deve comprendere entrambi i lati del collo. In aggiunta a queste considerazioni, va precisato che tumori che si estendano a partire da un lato attraversando la linea mediana (punta e dorso linguale, pavimento orale, cresta alveolare) un eventuale svuotamento deve essere bilaterale (21).

Il grafico 3 rappresenta, semplificati, gli algoritmi decisionali riguardanti l'iniziale scelta del programma chirurgico, in relazione alla stadiazione clinica preoperatoria stabilita secondo i criteri TNM della *American Joint Committee on Cancer (AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. 2017)*.

**Grafico 3** – Algoritmo decisionale chirurgico in relazione alla stadiazione clinica preoperatoria (cTNM) (riadattato da *National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2020*)



In caso di stadiazione preoperatoria cN0 è indicato uno svuotamento linfonodale laterocervicale selettivo, corrispondente ai livelli I-III per neoplasia del cavo orale, ai livelli II-IV nelle neoplasie orofaringee e ai livelli II-IV con o senza il livello VI in caso di neoplasie di ipofaringe e laringe. Per gli stadi cN1-2 è possibile eseguire uno svuotamento linfonodale laterocervicale funzionale (I-V) o selettivo, mentre negli stadi cN3 è indicato lo svuotamento linfonodale laterocervicale funzionale (I-V).

Va ulteriormente precisato che, in caso di diretta estensione del tumore primitivo in regione cervicale, lo svuotamento del collo dovrebbe essere eseguito in contiguità con la resezione per consentire l'asportazione "en bloc" del tessuto tumorale nel suo complesso, secondo i più moderni principi di chirurgia compartimentale.

1 La fase demolitiva richiede spesso l'esecuzione di una tracheostomia temporanea, al fine di mantenere la  
2 pervietà delle vie aeree in caso di importante edema post-operatorio e di scongiurare l'inalazione di sangue  
3 o altri liquidi quali saliva o siero che possono essere prodotti e accumulati anche in assenza di particolari  
4 complicazioni.  
5

6 Il campione asportato chirurgicamente, adeguatamente orientato mediante punti di repere o colorazione,  
7 dev'essere quindi sottoposto ad esame istologico definitivo per valutare la radicalità della demolizione,  
8 nonché per ricavare informazioni essenziali alla conferma diagnostica e alla stadiazione patologica (pTNM).  
9

10 Il difetto chirurgico derivante dalla resezione di un cancro orale può comportare significative deformità  
11 residue, nonché alterazioni delle importanti funzioni del distretto, quali quelle legate all'alimentazione e  
12 alla fonazione, rendendo fondamentale un'adeguata ricostruzione, realizzabile grazie a moderne e affidabili  
13 tecniche chirurgiche selezionate sulla base delle preferenze e dell'esperienza del chirurgo operatore.  
14

15 La chirurgia ricostruttiva cervico-cefalica prevede, come *gold standard*, l'utilizzo di lembi pedunculati o  
16 microvascolari, mediante tecniche chirurgiche e microchirurgiche consolidate e ampiamente descritte nella  
17 letteratura scientifica internazionale. Ad affiancare le tecniche convenzionali, il progresso tecnologico degli  
18 ultimi anni ha inoltre consentito lo sviluppo e la validazione di metodiche di progettazione computer-  
19 guidata per la realizzazione di strumenti *custom made* (guide di taglio chirurgico, mezzi di fissazione  
20 interna, ecc.) che, utilizzati in entrambe le fasi demolitiva e ricostruttiva (22, 23), possono produrre risultati  
21 di estrema precisione e predicibilità. In mani esperte, questa articolata varietà di tecniche ricostruttive è in  
22 grado di offrire ottimi risultati funzionali ed estetici e fornire un valido substrato su cui pianificare e  
23 realizzare i trattamenti riabilitativi volti al miglioramento della qualità di vita del paziente (Figure 1-7).  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## TRATTAMENTI SISTEMICI NEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

I tumori della testa e del collo sono trattati con chirurgia o radioterapia negli stadi iniziali. Negli stadi più avanzati, cioè nella malattia loco-regionale o nella malattia metastatica, è talvolta necessario utilizzare un trattamento sistemico che nel primo caso si associa alla terapia locale (radioterapia), mentre nel secondo caso è l'unica possibilità di trattamento.

Abbiamo oggi a disposizione tre tipologie di farmaci:

a) La chemioterapia tradizionale (24).

Molti farmaci hanno dimostrato una certa efficacia nei confronti dei tumori squamocellulari della testa e del collo per la capacità di danneggiare il DNA o l'apparato mitotico cellulare, in particolare cisplatino, 5-fluorouracile (5FU) e taxani.

b) La terapia a bersaglio molecolare (25).

Le cellule dei tumori testa-collo iper-esprimono sulla superficie l'"*epitelial growth factor receptor*" (EGFR) che è responsabile della crescita cellulare e dell'aggressività della malattia. L'EGFR si attiva con un processo di dimerizzazione che può essere bloccato da uno specifico anticorpo somministrabile per via endovenosa, il cetuximab.

c) L'immunoterapia (26).

Le cellule tumorali sono in grado di sfuggire alla sorveglianza immunologica bloccando i linfociti T che avrebbero il compito di eliminare le cellule "estrane". Questo blocco si realizza grazie all'interazione fra due recettori, il PD-1 e il PD-L1 situati rispettivamente sui linfociti T e sulle cellule neoplastiche e dendritiche. La rimozione di questo blocco consente la riattivazione del sistema immunitario permettendo l'eliminazione delle cellule tumorali. I farmaci immunoterapici che si sono dimostrati efficaci con questo meccanismo d'azione sono il nivolumab e il pembrolizumab.

Riassumiamo gli ambiti clinici per i quali è necessario il trattamento sistemico.

### Malattia localmente avanzata o ad estensione loco-regionale

In questo gruppo rientrano i tumori molto voluminosi (T3-T4) o i tumori che hanno dato interessamento metastatico ai linfonodi del collo (regionali, N+). Tutti i casi dovrebbero essere discussi e condivisi all'interno del gruppo multidisciplinare che disegna il percorso diagnostico e terapeutico più appropriato. I pazienti possono essere avviati alla chirurgia oppure a trattamento conservativi, con l'obiettivo di preservare la funzione d'organo, quindi la capacità di alimentarsi, parlare e respirare.

### Paziente operato

Se il paziente è stato operato, può essere necessario un trattamento radiante postoperatorio (adiuvante) per ridurre il rischio di recidiva locale o regionale. In presenza di due fattori di rischio "maggiori", la vicinanza della neoplasia al margine di resezione o l'estensione extranodale dei linfonodi, la chemioterapia

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

deve essere associata alla radioterapia. In questi casi è necessario che il paziente abbia avuto un buon recupero funzionale dall'intervento, sia in buone condizioni cliniche e non abbia controindicazioni all'impiego della chemioterapia [27, 28].

Il farmaco più efficace è un derivato del platino (cisplatino) che dovrebbe essere somministrato ogni 3 settimane durante il periodo della RT per un totale di 3 cicli. Per i pazienti in cui è controindicato (affetti da insufficienza renale, cardiopatia o neuropatia), possono essere impiegate alternative come il carboplatino o il 5FU.

#### Paziente non operato

Per il paziente non operabile per l'estensione della neoplasia, o perché la scelta del gruppo multidisciplinare si è orientata verso la preservazione d'organo, sono possibili due possibili alternative:

a) Trattamento combinato di chemio e radioterapia con il cisplatino con le stesse modalità del trattamento adiuvante. La combinazione è più efficace ma anche più tossica rispetto alla sola RT e deve essere riservata ai pazienti in buone condizioni cliniche (29).

b) Trattamento combinato di radioterapia e cetuximab. Un solo studio randomizzato di fase III ha dimostrato che l'aggiunta di cetuximab alla RT è superiore alla sola RT, senza effetti collaterali maggiori ad eccezione della dermatite di tipo acneiforme, tipica degli anticorpi anti-EGFR. Questa associazione è in genere riservata ai pazienti più fragili, per i quali è controindicato l'impiego del cisplatino (30).

#### Malattia recidivata o metastatica

In questo gruppo rientrano i pazienti con recidiva locale o regionale che non possono essere operati (chirurgia di salvataggio) e neppure essere sottoposti a re-irradiazione (perché già radiotrattati) e i pazienti con metastasi a distanza.

Si rende necessario in questi casi il trattamento sistemico secondo le seguenti modalità.

#### *Terapia di prima linea*

Per alcuni decenni le combinazioni di cisplatino e 5FU o cisplatino e paclitaxel sono state i cardini della chemioterapia sistemica con risultati piuttosto modesti. La probabilità di risposta al trattamento era dell'ordine del 20% e la mediana di sopravvivenza di circa 7 mesi.

Dopo oltre 25 anni di vani tentativi, l'avvento del cetuximab (in combinazione con cisplatino e 5-FU) ha migliorato sia i tassi di risposta (36%) che il tempo alla progressione mediano (più di 5 mesi) e la sopravvivenza mediana (oltre 10 mesi) (31). Attualmente questo schema (EXTREME) e alcuni suoi derivati definiti "EXTREME-like" costituiscono lo standard terapeutico di prima linea (32-34)

A breve anche in Italia sarà approvato l'impiego dell'immunoterapia grazie ai dati di uno studio randomizzato di fase III (Keynote 048) che ha documentato l'efficacia di pembrolizumab in questo setting di pazienti, in cui sia documentata l'espressione del recettore PD-L1 sulle cellule e nel microambiente

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

tumorale (CPS- *combined positive score* > 1). Il farmaco si è dimostrato efficace sia in mono-terapia che in associazione alla chemioterapia e questo permetterà di modulare meglio le scelte sul singolo paziente in relazione alle esigenze cliniche (35).

#### *Terapia di seconda linea*

I pazienti che progrediscono dopo il trattamento di prima linea hanno una prognosi infausta a breve termine. La chemioterapia tradizionale ha dato risultati scoraggianti con possibilità di risposta del 10-20% circa e sopravvivenze mediane inferiori ai 6 mesi.

Dallo studio randomizzato di fase III Checkmate 141 è emerso che un altro immunoterapico, il nivolumab, è superiore alla chemioterapia nei pazienti con recidiva entro 6 mesi dal trattamento a base di platino. I pazienti trattati con nivolumab hanno avuto risposte più durature e una sopravvivenza superiore (oltre 7 mesi) rispetto al docetaxel, il miglior chemioterapico utilizzato nello studio. Questo risultato è stato ottenuto in tutta la popolazione, indipendentemente dall'espressione di PD-L1. In questa popolazione di pazienti quindi nivolumab è attualmente la terapia standard (36).

Per i pazienti che recidivano oltre 6 mesi dal trattamento a base di platino, è possibile riutilizzare lo stesso farmaco o il suo derivato più maneggevole (carboplatino) se le condizioni del paziente lo consentono. È possibile inoltre l'associazione con cetuximab se quest'ultimo non è stato utilizzato in precedenza. Un'altra opzione terapeutica è rappresentata dalla mono-chemioterapia. In questo caso i taxani (paclitaxel e docetaxel) sono i farmaci da tenere in maggiore considerazione.

#### *Oltre la seconda linea*

I pazienti che pervengono alla terza linea di terapia sono pochi ed è difficile poter proporre loro farmaci efficaci e tollerabili. Al di là di trial clinici specifici, è opportuno attivare per questi pazienti una rete di supporto che preveda l'intervento non solo dell'oncologo ma anche di altri professionisti come il palliativista, il nutrizionista e lo psicologo, per garantire al paziente, ai familiari e ai "care-givers" coinvolti il massimo aiuto possibile. Da questo momento inizia spesso un processo di rapido decadimento clinico e di sofferenza psicologica per i quali la rete assistenziale realizzata fra ospedale e territorio deve coordinarsi con tempismo ed efficienza, al fine di mantenere la migliore qualità di vita possibile (37).

## LA RADIOTERAPIA NEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

1 Nel trattamento del carcinoma squamoso del cavo orale in stadio iniziale o localmente avanzato, il primo  
2  
3 approccio da preferire è la chirurgia, che ad oggi rappresenta il gold standard (38-40). Al contrario la  
4  
5 radioterapia come trattamento primario (da sola o in combinazione con la chemioterapia) è da riservare a  
6  
7 quei casi selezionati in cui il paziente non è candidabile al trattamento chirurgico (condizioni generali,  
8  
9 comorbidità), (41, 42).

10 Tuttavia, la chirurgia come trattamento esclusivo può dimostrarsi inefficace in presenza fattori clinico-  
11  
12 patologici sfavorevoli. In questi casi, diversi trials clinici hanno dimostrato come la radioterapia adiuvante,  
13  
14 da sola (PORT) o in combinazione con la chemioterapia (POCRT), possa determinare una riduzione del  
15  
16 rischio di recidiva locale e migliorare la sopravvivenza globale (43, 44).

17 Ad oggi, il trattamento adiuvante standard (45) in presenza di fattori di rischio postoperatori sfavorevoli  
18  
19 quali i margini positivi e/o l'estensione extra-capsulare delle localizzazioni linfonodali è rappresentato dal  
20  
21 trattamento combinato di radio-chemioterapia (categoria 1). Anche in presenza di un interessamento  
22  
23 linfonodale multiplo (2 o più linfonodi), il trattamento combinato POCRT aumenta l'impatto sulla  
24  
25 sopravvivenza rispetto alla radioterapia da sola.

26 Nei pazienti con altri fattori di rischio quali lo stadio pT3-pT4, l'infiltrazione perineurale, l'invasione linfo-  
27  
28 vascolare, i margini "close" (1-5 mm) o una malattia linfonodale nel IV e/o V livello, il trattamento adiuvante  
29  
30 raccomandato è la radioterapia esclusiva, mentre il trattamento combinato di radio-chemioterapia può  
31  
32 essere considerato in casi selezionati.

33 La recidiva precoce, definita come una ricaduta di malattia subito dopo l'intervento chirurgico e prima  
34  
35 dell'inizio del trattamento adiuvante, rappresenta un altro fattore sfavorevole ad alto rischio. Pertanto  
36  
37 diventa fondamentale effettuare un imaging post-operatorio prima della pianificazione del trattamento  
38  
39 radioterapico, in modo da individuare tali recidive precoci e trattarle con una dose terapeutica efficace.  
40  
41 I volumi del trattamento radioterapico adiuvante sono definiti a partire dal tumore primitivo pre-chirurgico,  
42  
43 il *Gross Tumor Volume* (GTV), a cui viene aggiunto un margine di 5-10 mm per ottenere il *Clinical Target*  
44  
45 *Volume* (CTV), cioè la regione a rischio di coinvolgimento microscopico di malattia. In particolare,  
46  
47 aggiungendo al GTV un margine di 5 mm viene individuata la regione a rischio più alto di malattia  
48  
49 microscopica (CTV1) a cui sarà erogata una dose terapeutica. Mentre un'ulteriore espansione di 5 mm a  
50  
51 partire dal CTV1 permette di identificare la regione a rischio più basso di estensione microscopica di  
52  
53 malattia (CTV2). Quest'ultima riceverà una dose elettiva o intermedia. Nei volumi di trattamento è  
54  
55 necessario includere il letto chirurgico nella sua interezza e ciò è possibile a partire dal lembo chirurgico  
56  
57 aggiungendo un margine di 5-10 mm e includendo eventuali clip chirurgiche.

58 L'irradiazione bilaterale dei livelli linfonodali del collo (I-IV) è spesso raccomandata per il rischio di metastasi  
59  
60 linfonodali "skip", (48, 49, 50) cioè di metastasi localizzate ai linfonodi dei livelli più caudali (III e IV)  
61  
62 bypassando quelli dei livelli più craniali (I e II), (46, 47, 53). Nel tumore del cavo orale, le "skip" metastasi si  
63  
64  
65

1 verificano in circa l'1.5% dei casi con linfonodi negativi (N0) e nel 5% dei casi con interessamento  
2 linfonodale (N+). Per i tumori ben lateralizzati, può essere proposto un trattamento radioterapico del collo  
3 omolaterale, mentre se il tumore lambisce o supera la linea mediana è necessario il trattamento anche del  
4 collo controlaterale (54).

5  
6  
7 La dose standard raccomandata nel setting adiuvante varia a seconda delle aree considerate: 60-66 Gy (2  
8 Gy/frazione) sulle aree ad alto rischio (CTV1 ed eventuale residuo di malattia) e 54-60 (1.8-2 Gy/frazione)  
9 sulle aree a intermedio-basso rischio (CTV2 e linfonodi di drenaggio non interessati dal tumore), (38).

10  
11 Un intervallo prolungato tra la chirurgia e l'avvio del trattamento adiuvante è stato associato a un maggior  
12 rischio di ricaduta loco-regionale e ad una ridotta sopravvivenza globale. Le linee guida attuali NCCN ed  
13 ESMO raccomandano di iniziare il trattamento adiuvante (radioterapia o radio-chemioterapia combinata)  
14 entro le 6 settimane (50-52).

15  
16 Tutti i pazienti dovrebbe essere trattati con una radioterapia ad intensità modulata (IMRT) o con la sua  
17 variante volumetrica ad arco (VMAT), tecniche moderne e altamente precise che permettono di trattare in  
18 modo selettivo le sedi di malattia, risparmiando il più possibile gli organi sani adiacenti (38-40).

19  
20 Infine, nel tumore del cavo orale in stadio iniziale opportunamente selezionato, la brachiterapia può essere  
21 un'opzione terapeutica primaria. L'uso della brachiterapia nei tumori del distretto testa-collo è tuttavia in  
22 declino per mancanza di radioterapisti dedicati, necessità di combinarla con radioterapia a fasci esterni o  
23 intervento chirurgico per il trattamento del collo e per la disponibilità di opzioni chirurgiche valide associate  
24 a morbidità molto basse.

25  
26 In conclusione, nei pazienti con carcinoma squamoso del cavo orale operati e candidati a un trattamento  
27 adiuvante la massima attenzione deve essere posta nella definizione dei fattori di rischio, dei volumi della  
28 radioterapia adiuvante, delle dosi totali ai target, del frazionamento da utilizzare e dell'aggiunta del  
29 trattamento sistemico al fine di ottenere il miglior risultato terapeutico.  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## **RUOLO DELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E DELLA MEDICINA NUCLEARE NEI TUMORI TESTA/COLLO.**

1 Il ruolo della medicina nucleare nella gestione dei pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo  
2  
3 consiste essenzialmente nell'applicazione della metodica PET/TC, una metodica di imaging "ibrido" che  
4  
5 consente di abbinare le caratteristiche metaboliche di una lesione (componente PET, Positron Emission  
6  
7 Tomography, tomografia ad emissione di positroni) alle sue caratteristiche morfologiche (componente CT,  
8  
9 Computed Tomography, tomografia computerizzata).

10 Il razionale su cui si basa l'utilizzo della PET/CT con 18[F]-Fluoroglucoio (18-FDG) si basa sul fatto che le  
11  
12 neoplasie tendono ad utilizzare per il proprio metabolismo più glucosio delle cellule sane circostanti  
13  
14 (cosiddetto effetto Warburg); purtroppo, è stato poi osservato che in realtà anche tutte le cellule in attiva  
15  
16 replicazione, come i leucociti polimorfonucleati od i monociti/macrofagi delle lesioni flogistico-  
17  
18 granulomatoze, tendono a consumare più glucosio delle cellule vicine, pertanto la specificità della sola PET  
19  
20 può essere sub-ottimale: questo limite è, almeno parzialmente, ovviato dalla aggiunta della componente CT  
21  
22 che, pur senza mezzo di contrasto, consente una migliore localizzazione della lesione ed aumenta la  
23  
24 specificità della metodica.

25 La PET/CT è attualmente ampiamente utilizzata in oncologia ed è considerata il più delle volte  
26  
27 complementare alle metodiche di radiodiagnostica convenzionale (CT, ecografia, risonanza magnetica).

28 In linea del tutto generale si può dire che l'utilizzo della PET/CT cambia l'atteggiamento terapeutico dei  
29  
30 clinici in circa il 30% dei pazienti, solitamente sovra-stadiando la patologia ed orientando la terapia verso  
31  
32 approcci sistemici piuttosto che verso approcci loco-regionali (55). Anche le neoplasie del distretto testa-  
33  
34 collo non si sottraggono a questa regola.

35 Si deve tuttavia considerare che, in considerazione della possibile presenza di falsi positivi, nelle neoplasie  
36  
37 del distretto testa collo la metodica trova indicazioni differenti a seconda della sede della patologia  
38  
39 primitiva (T), del tipo istologico, del grading iniziale della malattia (56). Per la valutazione del tessuto  
40  
41 tumorale primitivo, la risonanza magnetica (MR) con mezzo di contrasto svolge un ruolo di primo piano sia  
42  
43 perché è in grado di fornire maggiori informazioni sul coinvolgimento del tessuto osseo, in particolar modo  
44  
45 sul coinvolgimento della midollare, sia perché la TC spesso presenta artefatti ineliminabili a causa della  
46  
47 presenza di materiale metallico usato nei restauri dentali o nelle protesi dentarie non rimovibili.

48 Inoltre la MR (Magnetic Resonance, risonanza magnetica) si mostra superiore alla sola TC per valutare  
49  
50 l'estensione di malattia oltre la linea mediana, l'invasione del basicranio, delle orbite, nonché la diffusione  
51  
52 lungo i nervi (57).

53 La CT con mezzo di contrasto svolge un ruolo complementare, anche se molto spesso è l'esame di prima  
54  
55 scelta per la sua disponibilità e facilità di accesso nonostante i limiti sopra ricordati. Svolge un ruolo  
56  
57 complementare rispetto alla RM con una superiorità nella valutazione del coinvolgimento dell'osso  
58  
59 corticale della diffusione periostale.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 In fase diagnostica, per la valutazione del tumore primitivo, la PET/CT è utile nel caso di “unknown primary”  
2 ovvero il quadro caratterizzato dalla presenza di linfadenopatie secondarie correlate ad un tumore  
3 primitivo occulto, la cui reale presenza è quindi fondamentale appurare prima di procedere a biopsie  
4 “random”.  
5

6 Va inoltre ricordato il ruolo che una radiografia delle arcate dentarie (la cosiddetta “panoramica”) riveste in  
7 quei pazienti che siano candidabili a radioterapia per valutare se siano necessarie cure odontoiatriche  
8 prima del trattamento.  
9

10 Per quanto riguarda la valutazione del coinvolgimento linfonodale (il parametro N) sia la MR che la CT  
11 presentano elevate performance in termini di accuratezza diagnostica globale, purché eseguite con la  
12 somministrazione di mezzo di contrasto. Per i casi localmente avanzati e/o per i caratteri istologici più  
13 aggressivi si pone il problema di una stadiazione anche nel torace poiché oltre a possibili metastasi  
14 secondarie a distanza esistono anche i fenomeni di co-carcinogenesi e di multifocalità. Bisogna infatti  
15 ricordare che i tumori del distretto testa-collo riconoscono una carcinogenesi che è comune a tutti gli  
16 epitelii respiratori e digestivi: è necessario essere pertanto certi, in determinate condizioni, che non ci siano  
17 neoplasie “sincrone” in altri distretti. È poi importante ribadire che il processo di carcinogenesi non è un  
18 processo del tipo “tutto o nulla” ma esistono diverse lesioni spesso confinanti in altri distretti che, essendo  
19 state esposte agli stessi carcinogeni, presentano livelli più o meno gravi di displasia suscettibili di evoluzione  
20 maligna.  
21

22 A questo proposito, la metodica più efficace relativamente ai costi benefici, per tutti i pazienti con linfonodi  
23 positivi (N+), è senza dubbio la PET/CT che consente una valutazione anche di questi aspetti: tale metodica  
24 non è tuttavia sostitutiva delle precedenti ma complementare. Come si è detto, infatti, per la stadiazione di  
25 T e di N, MR e CT restano “gold-standard” mentre la PET/CT mostra una indubbia superiorità per la  
26 valutazione di eventuali metastasi a distanza (il parametro M) o per le seconde primitività sincrone ed  
27 andrebbe utilizzata ogni volta che si debba rispondere a questi quesiti diagnostici. A causa della scarsa  
28 sensibilità della PET/CT per le metastasi cerebrali le neoplasie che hanno un alto rischio di questa  
29 complicanza (melanoma delle mucose, carcinomi neuroendocrini ad alto grado, adenocarcinomi) è  
30 necessario aggiungere una MR con mezzo di contrasto. Se la PET/CT non è routinariamente disponibile, i  
31 pazienti N+ dovrebbero eseguire una TC con contrasto del torace, soprattutto se con anamnesi positiva per  
32 l’abitudine al fumo.  
33

34 Una volta raggiunta la remissione di malattia od il controllo tramite RT definitiva, chemio-radioterapia o  
35 chirurgia e radioterapia, si pone il problema di come eseguire il follow-up dei pazienti soprattutto nel  
36 periodo tra 6 mesi e 2 anni, laddove si concentrano la maggior parte delle recidive (58-60). Non è chiaro e  
37 non c’è accordo su quale tipo di tecnica diagnostica sia utile nel follow-up di questi malati, oltre alla  
38 consueta valutazione clinica. La PET/CT presenta alcuni vantaggi ed alcuni svantaggi: nei soggetti  
39 clinicamente in remissione, la metodica presenta un elevato numero di falsi positivi, soprattutto entro i tre  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

mesi dai trattamenti chemioterapici ed entro i sei mesi dai trattamenti chirurgici e radioterapici. Dopo tale intervallo di tempo la PET/CT mostra una sensibilità e specificità molto elevata nel separare e quindi riconoscere la recidiva dagli esiti fibrotici post-terapia. Rimane poi da stabilire se una diagnosi precoce di recidiva in soggetto asintomatico impatti sulla sopravvivenza di questi malati. In ogni caso, una PET/CT negativa dopo 3-6 mesi dal termine dei trattamenti stratifica una popolazione di soggetti con prognosi migliore a 2 anni (61). Inoltre, in pazienti con carcinoma squamocellulare caratterizzato dal coinvolgimento di più stazioni linfonodali (livello 2 e 3) e che sia anche HPV positivo, sottoposti a trattamento radioterapeutico con intenti curativi, la PET/CT in sorveglianza di malattia è in grado di ridurre il numero di dissezioni linfonodali inappropriate con una sopravvivenza globale a 2 anni almeno uguale, se non lievemente superiore, al gruppo sottoposto a sorveglianza chirurgica.

In caso di recidiva sintomatica di un carcinoma orale, la malattia localizzata può essere efficacemente studiata mediante TC o MR con mezzo di contrasto, mentre per la stadiazione a distanza la PET/CT mantiene un ruolo fondamentale grazie alla sua sensibilità e può essere considerato lo “standard” diagnostico in questi pazienti.

Per i pazienti lungo-sopravvivenenti si pone il problema di come effettuare sorveglianza con l’imaging. Naturalmente tutte le metodiche radiologiche sono utili con i loro vantaggi e limiti.

In particolare l’ecografia è, in mani esperte e considerando l’anatomia distorta dai trattamenti, uno strumento sensibile, specifico ed accurato soprattutto nella sorveglianza dell’eventuale coinvolgimento linfonodale. È stato dimostrato che la PET/CT offre significativi vantaggi in questo gruppo di pazienti grazie alla sua sensibilità: una PET/CT eseguita a 12 mesi dal trattamento scopre circa il 10% di recidive o nuove primitività, mentre a 24 mesi ne scopre il 5%: non è tuttavia noto che ciò abbia un impatto sulla sopravvivenza (62). D’altra parte, una PET/CT negativa a tre mesi dalla fine della terapia rende superfluo eseguire ulteriori accertamenti di imaging nel follow-up.

Per concludere, le numerose metodiche di diagnostica per immagini sopra descritte sono da considerarsi complementari tra loro piuttosto che alternative. Non esiste nel campo della diagnostica per immagini, soprattutto in questo particolare distretto, il “*magic bullet*” cioè la metodica in grado di rispondere a tutte le richieste con un solo esame. È necessario, all’interno di un gruppo multidisciplinare, coordinare le competenze al fine di giungere, con il minor dispendio di risorse possibile, alla risoluzione dei quesiti diagnostici di ogni paziente.

## CONCLUSIONI

La funzione del team multidisciplinare nei tumori del distretto testa/collo è quello di riunire diverse figure sanitarie il cui obiettivo è migliorare la prognosi e la qualità di vita dei malati. Numerose sono le ricerche cliniche che testimoniano i vantaggi di questo approccio. Solo un approccio multidisciplinare, con una

attenta valutazione iniziale dello stadio di malattia e delle condizioni psico-fisiche del malato, è in grado di ottenere i migliori risultati possibili in caso di neoplasie maligne del cavo orale e del distretto testa/collo.

## LEGENDE

Grafico. 1 (tratta da PL Friedland et al. Br J Cancer, 2011) Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per i pazienti valutati e non valutati in un MDT.

Grafico 2 (tratta da MS Rangabashyam et al. Cancer Medicine, 2020) Curve di sopravvivenza che descrivono i pazienti che aderiscono e che non aderiscono alle indicazioni del MDT.

Grafico 3 – Algoritmo decisionale chirurgico in relazione alla stadiazione clinica preoperatoria (cTNM) (riadattato da National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2020).

FIGURA 1 Carcinoma squamo-cellulare (SCC) margine linguale - 1 aspetto preoperatorio, lesione ulcerata con estesa infiltrazione dell'emilingua

FIGURA 2 SCC margine linguale - 2 residuo linguale dopo emiglossectomia allargata (intraoperatoria)

FIGURA 3 SCC margine linguale - 3 anatomia del collo dopo svuotamento bilaterale (intraoperatoria)

FIGURA 4 SCC margine linguale - 4 allestimento di lembo fasciocutaneo anterolaterale di coscia (intraoperatoria)

FIGURA 5 SCC margine linguale - 5 emiglossectomia (campione contenente il tumore primitivo)

FIGURA 6 SCC margine linguale - 6 ricostruzione linguale mediante lembo fasciocutaneo anterolaterale di coscia (intraoperatoria)

FIGURA 7 SCC margine linguale - 7 risultato finale a 10 mesi

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse, di non aver ottenuto finanziamenti pubblici e/o privati per la redazione dell'articolo e di aver ottenuto il consenso del paziente per le foto operatorie.

.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## BIBLIOGRAFIA

1. Winkler EC, Knoppers BM. Ethical challenges of precision cancer medicine. *Semin Cancer Biol.* 2020 Oct 9: S1044-579X (20)30201-7. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.09.009. Online ahead of print.
2. Taylor C, Munro AJ, Glynne-Jones R, Griffith C, Trevatt P, Richards M, Ramirez AJ. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence. *Br Med J.* 2010; 340:743–745.
3. Westin T, Stalfors J. Tumour boards/multidisciplinary head and neck cancer meetings: are they of value to patients, treating staff or a political additional drain on healthcare resources. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 16:103–107. **Purpose of review: This article reviews the literature on the management of head and neck cancer using multidisciplinary team meetings as well as addressing the question of whether or not this organization is of benefit to the patients and treating staff and if it is cost efficient. Recent findings: The multidisciplinary team has developed because of the complexity of clinical workup and treatment of head and neck cancer for which no single physician can claim to master all the training and skills necessary to treat the patients. The multidisciplinary team ensures that the professional efforts are coordinated and timely, thus ensuring the best results for patients. The multidisciplinary team usually involves a centralization of care with specialization, which benefits the outcome of treatment as well as enabling the development of clinical pathways to minimize complications, and improving on cost effectiveness. Summary: The multidisciplinary team has become more and more an integral part of the clinical pathway for a patient with head and neck cancer in many European countries. This is cost effective and benefits patient outcomes.**
4. Birchall M, Bailey D, King P. Effect of process standards on survival of patients with head and neck cancer in the south and west of England. *Br J Cancer.* 2004; 91:1477–1481.
5. Cuzick J. A Wilcoxon-type test for trend. *Stat Med.* 1985; 4:87–90. Expert Advisory Group on Cancer. A Report by the Expert Advisory Group on Cancer to the Chief Medical Officers of England and Wales. A Policy Framework for Commissioning Cancer Services – the Calman-Hine Report. Department of Health: London; 1995.
6. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand Stat Theory Appl.* 1979; 6:65–70.
7. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer.* 1994; 70:363–370.
8. Morris E, Haward RA, Gilthorpe MS, Craigs C, Forman D. The impact of the Calman-Hine report on the processes and outcomes of care for Yorkshire's colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2006; 95:979–985.
9. Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, Lord I, Blackshaw GR, Hodzovic I, Thomas GV, Roberts SA, Crosby TD, Gent C, Allison MC, Shute K. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2006; 19:164–171.
10. Friedland PL, Bozic B, Dewar J, Kuan R, Meyer C, Phillips M. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;104(8):1246-1248. **Background: We analysed the outcomes of 726 cases of**

1 primary head and neck cancer patients managed between 1996 and 2008, including those managed in  
2 the multidisciplinary clinic or team setting (MDT) and those managed outside of an MDT by individual  
3 disciplines (non-MDT) in the same institution. Methods: Data were collected from the Hospital Based  
4 Cancer Registry and a database within the Head and Neck Cancer Clinic. Univariable comparisons and  
5 multivariable analyses were performed using a logistic regression model. Survival by staging was  
6 analysed. Comparisons of management and outcomes were made between MDT and non-MDT patients.  
7 Results: 395 patients (54%) had been managed in the MDT vs 331 patients (46%) non-MDT. MDT patients  
8 were more likely to have advanced disease (likelihood ratio  $\chi^2(2) = 44.7, P < 0.001$ ). Stage IV MDT patients  
9 had significantly improved 5-year survival compared with non-MDT patients (hazard ratio=0.69, 95%  
10 CI=0.51-0.88, P=0.004) and more synchronous chemotherapy and radiotherapy (P=0.004), and the non-  
11 MDT group had more radiotherapy as a single modality (P=0.002). Conclusions: The improved survival of  
12 MDT-managed stage IV patients probably represents both the selection of multimodality treatment and  
13 chemotherapeutic advances that these patients received in a multidisciplinary team setting by head and  
14 neck cancer specialists as opposed to cancer generalists in a non-MDT setting.

15 11. Rangabashyam MS, et al. Adherence of head and neck squamous cell carcinoma patients to tumor board  
16 recommendations. *Cancer Med*. 2020. PMID: 32472749

17 12. Biglioli F. Surgical therapy of oral cancer. *Minerva Stomatol*; 2009.

18 13. Shah J. Head and neck surgery and oncology. London: Mosby-Wolfe; 2003.

19 14. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. NCI, SEER Program. Available  
20 at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>.

21 15. Amin M, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017.

22 16. Baxi S, Fury M, Ganly I, et al. Ten years of progress in head and neck cancers. *J Natl Compr Canc Netw*  
23 2012; 10:806-810.

24 17. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, et al. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of  
25 squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg* 1986; 152:354-360.

26 18. Hinni ML, Zarka MA, Hoxworth JM. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer.  
27 *Laryngoscope* 2013; 123:1190-1198.

28 19. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita Jr. VT, Lawrence  
29 TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*.  
30 Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

31 20. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus therapeutic  
32 neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:521-529. **Background: Whether**  
33 **patients with early-stage oral cancers should be treated with elective neck dissection at the time of the**  
34 **primary surgery or with therapeutic neck dissection after nodal relapse has been a matter of debate.**  
35 **Methods: In this prospective, randomized, controlled trial, we evaluated the effect on survival of elective**

1 node dissection (ipsilateral neck dissection at the time of the primary surgery) versus therapeutic node  
2 dissection (watchful waiting followed by neck dissection for nodal relapse) in patients with lateralized  
3 stage T1 or T2 oral squamous-cell carcinomas. Primary and secondary end points were overall survival and  
4 disease-free survival, respectively. Results: Between 2004 and 2014, a total of 596 patients were enrolled.  
5 As prespecified by the data and safety monitoring committee, this report summarizes results for the first  
6 500 patients (245 in the elective-surgery group and 255 in the therapeutic-surgery group), with a median  
7 follow-up of 39 months. There were 81 recurrences and 50 deaths in the elective-surgery group and 146  
8 recurrences and 79 deaths in the therapeutic-surgery group. At 3 years, elective node dissection resulted  
9 in an improved rate of overall survival (80.0%; 95% confidence interval [CI], 74.1 to 85.8), as compared  
10 with therapeutic dissection (67.5%; 95% CI, 61.0 to 73.9), for a hazard ratio for death of 0.64 in the elective-  
11 surgery group (95% CI, 0.45 to 0.92; P=0.01 by the log-rank test). At that time, patients in the elective-  
12 surgery group also had a higher rate of disease-free survival than those in the therapeutic-surgery group  
13 (69.5% vs. 45.9%, P<0.001). Elective node dissection was superior in most subgroups without significant  
14 interactions. Rates of adverse events were 6.6% and 3.6% in the elective-surgery group and the  
15 therapeutic-surgery group, respectively. Conclusions: Among patients with early-stage oral squamous-cell  
16 cancer, elective neck dissection resulted in higher rates of overall and disease-free survival than did  
17 therapeutic neck dissection

28  
29  
30 21. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in  
31 Oncology. Version 2.2020.

32  
33 22. Funk GF, Karnell LH, Whitehead S, et al. Free tissue transfer versus pedicled flap cost in head and neck  
34 cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 127:205-212.

35  
36 23. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of  
37 neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134:536-538.

38  
39 24. Winquist E, Al-Rasheedy I, Nichols AC, Palma DA, Stitt L. Temporal changes in the efficacy of  
40 chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic  
41 review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2014;40(9):1073-9.

42  
43 25. Taberna M, Oliva M, Mesía R Cetuximab-Containing Combinations in Locally Advanced and Recurrent or  
44 Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Front Oncol. 2019 May 20; 9:383. **Cetuximab**  
45 **remains to date the only targeted therapy approved for the treatment of head and neck squamous cell**  
46 **carcinoma (HNSCC). The EGFR pathway plays a key role in the tumorigenesis and progression of this**  
47 **disease as well as in the resistance to radiotherapy (RT). While several anti-EGFR agents have been tested**  
48 **in HNSCC, cetuximab, an IgG1 subclass monoclonal antibody against EGFR, is the only drug with proven**  
49 **efficacy for the treatment of both locoregionally-advanced (LA) and recurrent/metastatic (R/M) disease.**  
50 **The addition of cetuximab to radiotherapy is a validated treatment option in LA-HNSCC. However, its use**  
51 **has been limited to patients who are considered unfit for standard of care chemoradiotherapy (CRT) with**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

single agent cisplatin given the lack of direct comparison of these two regimens in randomized phase III trials and the inferiority suggested by metanalysis and phase II studies. The current use of cetuximab in HNSCC is about to change given the recent results from randomized prospective clinical trials in both the LA and R/M setting. Two phase III studies evaluating RT-cetuximab vs. CRT in Human Papillomavirus (HPV)-positive LA oropharyngeal squamous cell carcinoma (De-ESCALaTE and RTOG 1016) showed inferior overall survival and progression-free survival for RT-cetuximab combination, and therefore CRT with cisplatin remains the standard of care in this disease. In the R/M HNSCC, the EXTREME regimen has been the standard of care as first-line treatment for the past 10 years. However, the results from the KEYNOTE-048 study will likely position the anti-PD-1 agent pembrolizumab as the new first line treatment either alone or in combination with chemotherapy in this setting based on PD-L1 status. Interestingly, cetuximab-mediated immunogenicity through antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC) has encouraged the evaluation of combined approaches with immune-checkpoint inhibitors in both LA and R/M-HNSCC settings. This article reviews the accumulated evidence on the role of cetuximab in HNSCC in the past decade, offering an overview of its current impact in the treatment of LA and R/M-HNSCC disease and its potential use in the era of immunotherapy.

26. Guidi A, Codecà C, Ferrari D Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review. *Med Oncol.* 2018 Feb 13;35(3):37. doi: 10.1007/s12032-018-1096-5.

Head and neck cancer (HNC) is a fatal malignancy with an overall long-term survival of about 50% for all stages. The diagnosis is not rarely delayed, and the majority of patients present with loco-regionally advanced disease. The rate of second primary tumors after a diagnosis of HNC is about 3-7% per year, the highest rate among solid tumors. Currently, a single-modality or a combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy (CHT), is the standard treatment for stage III-IV HNC. For the recurrent/metastatic setting, in the last 40 years' great efforts have been made in order to develop a more effective CHT regimen, from the use of methotrexate alone, to the combination of cisplatin (CDDP) and 5-fluorouracile (5FU) or paclitaxel. Recently, the introduction of cetuximab, an anti-EGFR monoclonal antibody, to the CDDP-5FU doublet (EXTREME regimen) has improved the overall response rate, the progression-free survival and the overall survival (OS) compared to CHT alone. Nowadays, the EXTREME regimen is the standard of care for the first-line treatment of recurrent/metastatic head and neck carcinoma (RMHNC). In the last years, new promising therapies for RMHNC such as immune checkpoint inhibitors (ICIs), which have demonstrated favorable results in second-line clinical trials, gained special interest. Nivolumab and pembrolizumab are the first two ICIs able to prolong OS in the second-, later-line and platinum-refractory setting, with tolerable toxicities. This review summarizes the current state of the art in RMHNC treatment options.

27. Charous SJ Early stage head and neck cancer-surgery. *Cancer Treat Res.* 2003. PMID: 12619539

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42

28. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1945-52 **Background: We compared concomitant cisplatin and irradiation with radiotherapy alone as adjuvant treatment for stage III or IV head and neck cancer. Methods: After undergoing surgery with curative intent, 167 patients were randomly assigned to receive radiotherapy alone (66 Gy over a period of 6 1/2 weeks) and 167 to receive the same radiotherapy regimen combined with 100 mg of cisplatin per square meter of body-surface area on days 1, 22, and 43 of the radiotherapy regimen. Results: After a median follow-up of 60 months, the rate of progression-free survival was significantly higher in the combined-therapy group than in the group given radiotherapy alone (P=0.04 by the log-rank test; hazard ratio for disease progression, 0.75; 95 percent confidence interval, 0.56 to 0.99), with 5-year Kaplan-Meier estimates of progression-free survival of 47 percent and 36 percent, respectively. The overall survival rate was also significantly higher in the combined-therapy group than in the radiotherapy group (P=0.02 by the log-rank test; hazard ratio for death, 0.70; 95 percent confidence interval, 0.52 to 0.95), with five-year Kaplan-Meier estimates of overall survival of 53 percent and 40 percent, respectively. The cumulative incidence of local or regional relapses was significantly lower in the combined-therapy group (P=0.007). The estimated five-year cumulative incidence of local or regional relapses (considering death from other causes as a competing risk) was 31 percent after radiotherapy and 18 percent after combined therapy. Severe (grade 3 or higher) adverse effects were more frequent after combined therapy (41 percent) than after radiotherapy (21 percent, P=0.001); the types of severe mucosal adverse effects were similar in the two groups, as was the incidence of late adverse effects. Conclusions: Postoperative concurrent administration of high-dose cisplatin with radiotherapy is more efficacious than radiotherapy alone in patients with locally advanced head and neck cancer and does not cause an undue number of late complications.**

43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

29. 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; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1937-44.

50  
51  
52  
53  
54

30. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group Metanalysis of chemotherapy in Head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009; 92:4-14.

55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

31. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567-78.

32. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116-27. **Background: Cetuximab is effective in platinum-resistant recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. We investigated the efficacy of cetuximab plus platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. Methods: We randomly assigned 220 of 442 eligible patients with untreated recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck to receive cisplatin (at a dose of 100 mg per square meter of body-surface area on day 1) or carboplatin (at an area under the curve of 5 mg per milliliter per minute, as a 1-hour intravenous infusion on day 1) plus fluorouracil (at a dose of 1000 mg per square meter per day for 4 days) every 3 weeks for a maximum of 6 cycles and 222 patients to receive the same chemotherapy plus cetuximab (at a dose of 400 mg per square meter initially, as a 2-hour intravenous infusion, then 250 mg per square meter, as a 1-hour intravenous infusion per week) for a maximum of 6 cycles. Patients with stable disease who received chemotherapy plus cetuximab continued to receive cetuximab until disease progression or unacceptable toxic effects, whichever occurred first. Results: Adding cetuximab to platinum-based chemotherapy with fluorouracil (platinum-fluorouracil) significantly prolonged the median overall survival from 7.4 months in the chemotherapy-alone group to 10.1 months in the group that received chemotherapy plus cetuximab (hazard ratio for death, 0.80; 95% confidence interval, 0.64 to 0.99; P=0.04). The addition of cetuximab prolonged the median progression-free survival time from 3.3 to 5.6 months (hazard ratio for progression, 0.54; P<0.001) and increased the response rate from 20% to 36% (P<0.001). The most common grade 3 or 4 adverse events in the chemotherapy-alone and cetuximab groups were anemia (19% and 13%, respectively), neutropenia (23% and 22%), and thrombocytopenia (11% in both groups). Sepsis occurred in 9 patients in the cetuximab group and in 1 patient in the chemotherapy-alone group (P=0.02). Of 219 patients receiving cetuximab, 9% had grade 3 skin reactions and 3% had grade 3 or 4 infusion-related reactions. There were no cetuximab-related deaths. Conclusions: As compared with platinum-based chemotherapy plus fluorouracil alone, cetuximab plus platinum-fluorouracil chemotherapy improved overall survival when given as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck.**

33. Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, Denaro N, Caponigro F, Airoidi M, Moro C, Vaccher E, Sponghini A, Caldara A, Rinaldi G, Ferrau F, Nolè F, Lo Vullo S, Tettamanzi F, Hollander L, Licitra LA randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2820-2826.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
34. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, Machiels JP, Zanetta S, Pointreau Y, Bozec Le Moal L, Henry S, Schilf A, Bourhis J. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1941-1947.
  35. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928.
  36. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375(19):1856-1867..
  37. Nilsen ML, Johnson JT. Potential for low-value palliative care of patients with recurrent head and neck cancer. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5): e284-e289. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30260-7.
  38. ESMO guidelines - <https://www.esmo.org/guidelines/head-and-neck-cancers/squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck>
  39. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945–52.
  40. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937–44.
  41. Mishra RC, Singh DN, Mishra TK. Post-operative radiotherapy in carcinoma of buccal mucosa, a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:502–4.
  42. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:3–11.
  43. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27:843–50.
  44. Expert Panel on Radiation, Neck O-H, Salama JK, et al. ACR appropriateness criteria (R) adjuvant therapy for resected squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2011; 47:554–9.
  45. Hosni A, Huang SH, Chiu K, et al. Predictors of early recurrence prior to planned postoperative radiation therapy for oral cavity squamous cell carcinoma and outcomes following salvage intensified radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103:363–73.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
46. Gregoire V, Evans M, Le QT, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018; 126:3–24
47. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 update. *Radiother Oncol*. 2019; 134:1-9.
48. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):172-181 **In 2003, a panel of experts published a set of consensus guidelines for the delineation of the neck node levels in node negative patients (Radiother Oncol, 69: 227-36, 2003). In 2006, these guidelines were extended to include the characteristics of the node positive and the post-operative neck (Radiother Oncol, 79: 15-20, 2006). These guidelines did not fully address all nodal regions and some of the anatomic descriptions were ambiguous, thereby limiting consistent use of the recommendations. In this framework, a task force comprising opinion leaders in the field of head and neck radiation oncology from European, Asian, Australia/New Zealand and North American clinical research organizations was formed to review and update the previously published guidelines on nodal level delineation. Based on the nomenclature proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, and in alignment with the TNM atlas for lymph nodes in the neck, 10 node groups (some being divided into several levels) were defined with a concise description of their main anatomic boundaries, the normal structures juxtaposed to these nodes, and the main tumor sites at risk for harboring metastases in those levels. Emphasis was placed on those levels not adequately considered previously (or not addressed at all); these included the lower neck (e.g. supraclavicular nodes), the scalp (e.g. retroauricular and occipital nodes), and the face (e.g. buccal and parotid nodes). Lastly, peculiarities pertaining to the node-positive and the post-operative clinical scenarios were also discussed. In conclusion, implementation of these guidelines in the daily practice of radiation oncology should contribute to the reduction of treatment variations from clinician to clinician and facilitate the conduct of multi-institutional clinical trials.**
49. Rastogi S, Sharma A, Al Wayli H, et al. Is skip metastases associated with tumor thickness and tumor size in tongue carcinoma patients? *Clin Oral Investig* 2018.
50. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:460–5
51. Habib M, Murgasen J, Gao K, et al. Contralateral neck failure in lateralized oral squamous cell carcinoma. *ANZ J Surg* 2016; 86:188–92.
52. Metcalfe E, Aspin L, Speight R, et al. Postoperative (chemo)radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinomas: outcomes and patterns of failure. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29:51–9.

1  
2  
3  
4  
53. Contreras J, Spencer CR, JHenke LE, et al. Eliminating post-operative radiation to the pathologically  
node negative neck: Long-term results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*  
2018;102: S1.

5  
6  
7  
8  
9  
54. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of  
radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21:555–63.

10  
11  
12  
13  
14  
15  
55. Gordin A, Golz A, Keidar Z, Daitzchman M, Bar-Shalom R, Israel O The role of FDG-PET/CT imaging in  
head and neck malignant conditions: impact on diagnostic accuracy and patient care *Otolaryngol Head  
Neck Surg* 2007 Jul;137(1):130-7.doi: 10.1016/j.otohns.2007.02.001

16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

56. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_blocks.pdf)

57. Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment  
for head and neck cancer? *Laryngoscope* 2017;127(3):533-534.

58. Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. Detecting residual/recurrent head neck squamous cell carcinomas using  
PET or PET/CT: Systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(3):421-432.

**Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of positron emission tomography (PET) and  
PET/computed tomography (CT) for detecting residual and/or recurrent local and regional disease and  
distant metastases in patients with head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs) following  
radiotherapy with or without chemotherapy. Data sources: A systematic review with no language  
restrictions was conducted using PREMEDLINE, MEDLINE, EMBASE, and Google Scholar. Review methods:  
Only prospective studies with histopathological and/or clinical follow-up that assessed the diagnostic  
accuracy of PET and PET/CT in detecting residual and/or recurrent disease following radiotherapy with or  
without chemotherapy in patients with HNSCCs were included. Results: Twenty-seven studies were  
identified. The pooled sensitivity and specificity of PET and PET/CT for detecting residual or recurrent  
disease at the primary site was 86.2% and 82.3%, respectively. For residual and recurrent neck disease,  
the sensitivity and specificity were 72.3% and 88.3%, while for distant metastases, the values were 84.6%  
and 94.9%. Conclusions: PET and PET/CT are highly accurate in detecting residual and/or recurrent  
HNSCC. PET/CT is more specific than PET alone. Specificity is also greater for scans performed more than  
12 weeks after radiotherapy with or without chemotherapy. The authors support the use of PET/CT after  
12 weeks post treatment for the assessment of residual or recurrent disease.**

59. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography  
surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer 8 recurrence. *Cancer* 2013; 19:1349  
1356.

60. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced  
head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374(15):1444-1454 **Background: The role of image-guided  
surveillance as compared with planned neck dissection in the treatment of patients with squamous-cell  
carcinoma of the head and neck who have advanced nodal disease (stage N2 or N3) and who have**

1 received chemoradiotherapy for primary treatment is a matter of debate. Methods: In this prospective,  
2 randomized, controlled trial, we assessed the noninferiority of positron-emission tomography-computed  
3 tomography (PET-CT)-guided surveillance (performed 12 weeks after the end of chemoradiotherapy, with  
4 neck dissection performed only if PET-CT showed an incomplete or equivocal response) to planned neck  
5 dissection in patients with stage N2 or N3 disease. The primary end point was overall survival. Results:  
6  
7 From 2007 through 2012, we recruited 564 patients (282 patients in the planned-surgery group and 282  
8 patients in the surveillance group) from 37 centers in the United Kingdom. Among these patients, 17%  
9 had nodal stage N2a disease and 61% had stage N2b disease. A total of 84% of the patients had  
10 oropharyngeal cancer, and 75% had tumor specimens that stained positive for the p16 protein, an  
11 indicator that human papillomavirus had a role in the causation of the cancer. The median follow-up was  
12 36 months. PET-CT-guided surveillance resulted in fewer neck dissections than did planned dissection  
13 surgery (54 vs. 221); rates of surgical complications were similar in the two groups (42% and 38%,  
14 respectively). The 2-year overall survival rate was 84.9% (95% confidence interval [CI], 80.7 to 89.1) in the  
15 surveillance group and 81.5% (95% CI, 76.9 to 86.3) in the planned-surgery group. The hazard ratio for  
16 death slightly favored PET-CT-guided surveillance and indicated noninferiority (upper boundary of the  
17 95% CI for the hazard ratio, <1.50; P=0.004). There was no significant difference between the groups with  
18 respect to p16 expression. Quality of life was similar in the two groups. PET-CT-guided surveillance, as  
19 compared with neck dissection, resulted in savings of £1,492 (approximately \$2,190 in U.S. dollars) per  
20 person over the duration of the trial. Conclusions: Survival was similar among patients who underwent  
21 PET-CT-guided surveillance and those who underwent planned neck dissection, but surveillance resulted  
22 in considerably fewer operations and it was more cost-effective.  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

37 61. Paleri V, Dunsky KA, Wehrmann DJ, Osman MM, et al. PET-CT and the detection of the asymptomatic  
38 recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient. *Laryngoscope*  
39 2013;123(9):2161-2164.  
40  
41

42 62. Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United  
43 Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(S2): S161-S169.  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



