

# **Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Tumori Testa Collo**

**Edizione 2024**

In tabella sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UO) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del GOM dei tumori della testa e del collo

|   |  |   |
|---|--|---|
| ACCOGLIENZA   | Case Manager   | Identificato nell'Ambito del GOM                            |
|   | Medico   | Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM      |
|   | Medico di Medicina Generale  | Segnalazione dell'assistito e partecipazione al GOM         |
|   |  | Servizio civile   |
|   |  | Associazioni volontariato                                   |
| PRESA IN CARICO<br>(Core Team)                              | Oncologi Medici  | UOC Oncologia Medica  |
|   | Chirurghi maxillo-facciali/<br>Otorinolaringoiatri                   | UOC Chirurgia maxillo Facciale/ UOC<br>Otorinolaringoiatria |
|   | Radioterapisti   | UOC Radioterapia  |
|   |  |   |
| ASSISTENZA<br>(Extended Team)                               | Oncologi Medici  | UOC Oncologia Medica  |
|   | Chirurghi maxillo-facciali   | UOC Chirurgia maxillo Facciale                              |
|   | Otorinolaringoiatri  | UOC Otorinolaringoiatria                                    |
|   | Radioterapisti   | UOC Radioterapia  |
|   | Genetisti  | UOC Genetica Medica   |
|   | Patologi clinici   | UOC Patologia clinica                                       |
|   | Biologi Molecolari   | UOC Biologia Molecolare                                     |
|   | Anatomopatologi  | UOC Anatomia Patologica                                     |
|   | Neurochirurghi   | UOC Neurochirurgia  |
|   | Radiologi  | UOC Radiodiagnostica  |
|   | Medici del dolore  | UO Terapie Palliative                                       |
|   | Cardiologi   | UO Cardiologia  |
|   | Psicologi  | UO Psicologia   |
|   | Nutrizionisti  | UO Nutrizione   |
|   | Fisiatri   | UO Medicina Riabilitativa                                   |
|   | Personale infermieristico  |   |
| Farmacisti  | UO Farmacia  |   |
| Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico | Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA) |   |

## TUMORI DEL DISTRETTO TESTA COLLO

### Brevi note epidemiologiche

#### Fattori di rischio

Il distretto testa-collo raccoglie un gruppo di neoplasie di varie sedi anatomiche: lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe, tutte accomunate dall'istologia e dai fattori di rischio. Nelle presenti note e successivi dati epidemiologici sono indicati, come tumori della testa e del collo, le neoplasie delle vie aerodigestive superiori, che non includono i tumori delle ghiandole salivari, dei seni nasali e paranasali. I due più importanti fattori di rischio per i tumori del distretto testa –collo sono rappresentati dall'alcool e dal tabacco, in particolare per i tumori del cavo orale, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe. Almeno il 75% dei tumori del distretto testa-collo è causato dal tabacco e dall'alcool e la contemporanea presenza dei due fattori aumenta il rischio di sviluppare questi tumori rispetto alle persone esposte ad uno solo dei due fattori. In realtà la cancerogenesi dei tumori del distretto testa-collo è alquanto complessa e si pensa che mentre i cancerogeni del tabacco agiscano da fattori "inizianti", l'alcool sia perlopiù un "fattore promotore" la cancerogenesi. Un ulteriore fattore di rischio è rappresentato da infezioni di alcuni tipi di Papilloma virus umano (HPV), particolarmente l'HPV-16 che rappresenta un fattore di rischio particolarmente per tumori di alcune sottosedie dell'orofaringe, ossia le tonsille, il palato molle e/o la base della lingua. Ancora, un ulteriore fattore di rischio, ma esclusivamente per lo sviluppo dei tumori dei seni paranasali, è rappresentato dall'esposizione professionale alle polveri di legno; questi ultimi tumori, data la loro accertata causalità di carattere occupazionale, sono oggetto di specifica registrazione da parte di un apposito registro nazionale strutturato su base regionale, il Registro Nazionale dei Tumori Naso Faringei (Re.Na.Tu.NS).

#### Incidenza

La stima al 2022 dei nuovi casi di tumori del distretto Testa-Collo in Europa<sup>1</sup> è di un ASR di 33,6 per 100.000 nei maschi e 8,9 per 100.000 nelle donne con un numero di casi atteso di 98.032 (74.413 maschi e 23.619 donne). In Italia<sup>2</sup> gli equivalenti dati stimati al 2022 indicano un ASR di 26,4 per 100.000 nei maschi e 8,4 per 100.000 donne con una stima dei casi attesi nel 2022 di 11.811 (8.481 maschi e 3.330 donne). La Campania<sup>2</sup> presenta, nel quinquennio 2014/2018, nei maschi un ASR di 26,4 per 100.000 e nelle donne un ASR di 7,7 per 100.000.

Il trend temporale di incidenza in Campania<sup>2</sup> evidenzia, nel periodo 2010/2024:

---

<sup>1</sup> JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).  
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

<sup>2</sup> Dati Registro Tumori Regione Campania (Tassi standardizzati su popolazione europea 2013)

- nei maschi un andamento stabile in assenza di APC (Annual Percentage Change) significative con un ASR stimato al 2024 di 25,0 per 100.000 ed un numero di 720 nuovi casi annui attesi;
- nelle donne, un incremento con una APC (Annual Percentage Change) di +3,6 (IC95%: 1,3; 5,9) ed un ASR al 2024 di 9,3 per 100.000 con un numero di 283 nuovi casi annui attesi.

## **Mortalità**

La stima al 2022 dei decessi per tumori del distretto Testa- Collo in Europa<sup>2</sup> è di un ASR di mortalità di 14,6 per 100.000 nei maschi e 3,3 per 100.000 nelle donne con un numero di decessi totali stimati di 40.815 (31.899 maschi e 8.916 donne). In Italia<sup>2</sup> gli equivalenti dati stimati al 2022 indicano un ASR di 10,9 per 100.000 nei maschi e di 3,3 per 100.000 donne con una stima dei decessi totale nel 2022 di 4.891 (3.843 maschi e 1.408 donne). In Campania<sup>2</sup>, nel quinquennio 2015/2019, è stato rilevato un ASR di mortalità di 12,6 per 100.000 nei maschi e 3,1 per 100.000 nelle donne.

## **Sopravvivenza**

La sopravvivenza in Italia per tumore del distretto testa - collo<sup>3</sup> a 5 anni dalla diagnosi è pari al 57% negli uomini ed al 58% nelle donne; in Campania la sopravvivenza a cinque anni è pari al 56% nei maschi ed al 58% nelle donne.

## **Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania**

Nel corso del 2022 sono stati trattati chirurgicamente per tumore del distretto Testa- Collo 796 pazienti residenti in Campania; di tali pazienti 664 (83,4% della casistica) sono stati trattati in 32 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 132 (16,6 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 45 diverse strutture extraregionali.

Tale importante mobilità passiva per chirurgia dei tumori del distretto testa-collo, oltre alla frammentazione dei percorsi di diagnosi e cura, sia a livello regionale che extraregionale, ha subito una lieve riduzione nell'anno Covid, rispetto al triennio immediatamente precedente (13,5% contro il 16,6% del triennio 2017/2019), ma ha poi ripreso ad aumentare nel 2021 (15,8%) e nel 2022 per riportarsi ai livelli del periodo pre-Covid.

---

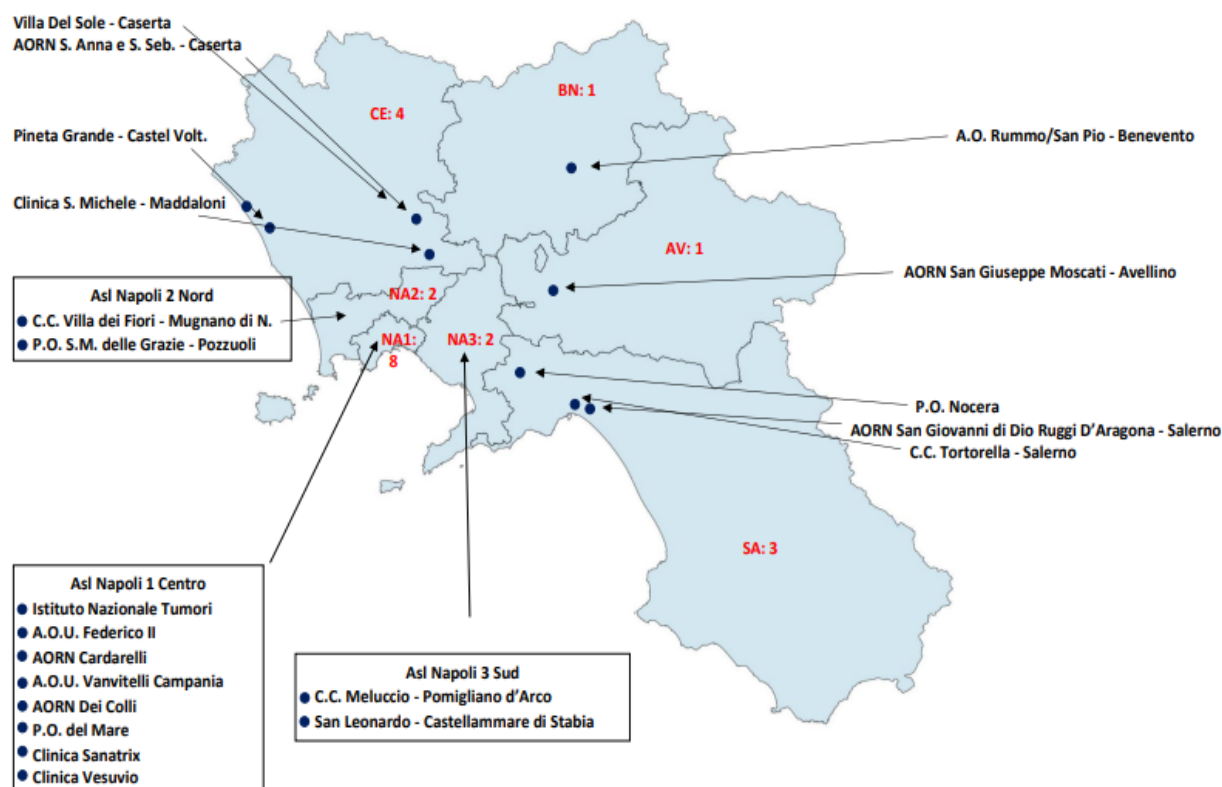
<sup>3</sup> La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

Tale andamento della mobilità passiva, oltre alla frammentazione dei percorsi di diagnosi e cura, sia a livello regionale che extraregionale, ne suggerisce un attento monitoraggio, oltre all'attivazione di possibili meccanismi correttivi nell'ambito della Rete Oncologica regionale, per impattare sulla migrazione extraregionale per la chirurgia delle neoplasie del distretto Testa – Collo, oltre che sulla qualità dei relativi percorsi assistenziali.

La Rete Oncologica Regionale ha identificato, nel dicembre del 2023, 21 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete, in osservazione triennale 2023/2025, per la chirurgia dei tumori del Distretto Testa Collo<sup>4</sup>.

Per la distribuzione delle strutture sul territorio regionale vedi mappa sotto riportata.

**RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore del distretto Testa-Collo**  
**Strutture regionali abilitate ad entrare in rete in osservazione triennale 2023/2025: Nr 21**



<sup>4</sup> Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania DGRC 477 del 04/11/2021; DGRC 798 del 29/12/2023

**La mappa è in fase di revisione in base alla valutazione annuale del Decreto n.477 del 4 novembre 2021 attuato con Delibera 272 del 7.6.2022. Gli aggiornamenti della mappa saranno pubblicati sul sito della Rete Oncologica Campana (<https://www.reteoncologicacampana.it/>)**

## **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE**

- Percorso diagnostico/stadiativo per il paziente con sospetto tumore del distretto testa-collo
- Profili di stadiazione
- Percorso terapeutico per pazienti con tumore testa-collo accertato
- Trattamento delle recidive
- Follow-up
- Riabilitazione

## **PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER IL PAZIENTE CON SOSPETTO TUMORE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO**

Il soggetto sintomatico, dopo prima valutazione territoriale (Medico di Medicina Generale, Specialista Ambulatoriale), afferisce allo specialista ORL/Odontostomatologo/Chirurgo maxillofaciale ospedaliero che provvede alla raccolta dati anamnestici, all'esame obiettivo, possibilmente con l'ausilio della fibroendoscopia e con l'acquisizione della documentazione iconografica relativa. In caso di forte sospetto di neoplasia del distretto cervico-facciale, il paziente è segnalato dallo specialista ORL/Odontostomatologo al GOM di patologia testa-collo per essere avviato al percorso diagnostico-stadiativo specifico, al termine del quale verrà convocato dal Case Manager e prenotato per la Visita Multidisciplinare, durante la quale verranno comunicati la diagnosi ed il successivo programma terapeutico.

### **Diagnosi**

La diagnosi è fondata sull'accertamento della neoplasia, sulla valutazione dell'estensione locale, regionale (linfonodale) ed a distanza, nonché sull'esclusione/accertamento della possibile presenza di neoplasie concomitanti, sia localmente (multifocalità) che in sedi limitrofe (malattia di distretto). Si basa sull'esame istologico, di realizzazione non sempre facile a seconda della localizzazione della neoplasia. In casi difficili è accettabile l'esame citologico. In caso di lesioni accessibili è preferibile

che il prelievo bioptico sia parziale ed eseguito sui margini senza alterare le caratteristiche macroscopiche della neoplasia, per un'adeguata pianificazione terapeutica. La diagnosi di natura, formulata dal patologo, deve essere integrata da indicazioni sul grado di malignità e, in caso di biopsia-exeresi, sullo stato dei margini di resezione. Nelle lesioni limitate, sono da evitare le biopsie-exeresi, per quanto possibile, a meno che non vengano eseguite con margini in tessuto sano tali da assicurare la radicalità. Nei casi con margini “close” si pongono problemi di scelta del successivo trattamento.

**La tabella 1 riassume gli esami indicati per la diagnosi di carcinoma del distretto testa-collo.**

| TIPOLOGIA DI ESAME                     | APPROPRIATEZZA                  |
|--|---------------------------------|
| Fibrolaringoscopia ed Esame Obiettivo  | Appropriata                     |
| Ecografia del Collo                    | Appropriata                     |
| Biopsia                                | Appropriata                     |
| FNAB                                   | Appropriata in casi selezionati |
| TAC massiccio facciale e collo con mdc | Appropriata ma non di 1 istanza |
| RMN massiccio facciale e collo con mdc | Appropriata ma non di 1 istanza |

**Stadiazione**

Il primo approccio è necessariamente clinico. Nella **visita clinica** si indagano le condizioni generali del paziente, includendo il *performance status* (la scala di valutazione maggiormente utilizzata è quella ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group). Per ciò che concerne la neoplasia si segnalano: a) sede e sottosede; b) dimensioni; c) aspetto; d) alterazioni funzionali (disfonia, disfagia, trisma, ridotta mobilità del corpo linguale, alterazioni della motilità oculare, variazioni morfologiche del volto); e) la presenza, il numero, i livelli e il rapporto con i piani profondi delle eventuali adenopatie presenti.

L'esame clinico viene, generalmente, completato dalla **fibroscopia** delle vie aero-digestive superiori (VADS). In particolare, l'endoscopia con fibre ottiche rigide e flessibili viene integrata dalla tecnica NBI (*Narrow Band Imaging*) che ne aumenta il livello di sensibilità e specificità.

Esami strumentali progressivamente introdotti nella pratica clinica sono l'ecografia, la tomografia computerizzata (TAC), la risonanza magnetica nucleare (RMN), La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) ossia la PET/TC con 18FDG e la citologia per agoaspirato con ago sottile (FNAB).

L'esame più rapido, semplice ed economico è l'**ecografia**, che tuttavia dovrebbe sempre essere affiancata da esami iconografici dotati di maggior sensibilità e specificità come quelli su esposti.

La **TAC** e la **RMN** sono esami correntemente utilizzati per la diagnosi di estensione del tumore primitivo del distretto cervico-facciale, soprattutto per quelli a localizzazione profonda e per i casi mediamente avanzati (T2, T3, T4). In queste situazioni viene eseguita anche una attenta valutazione dello status dei linfonodi latero-cervicali.

Criteri per giudicare probabile l'interessamento neoplastico linfonodale, validi per tutte le metodiche di *imaging*, sono: forma sferica, diametro minimo assiale >15 mm nella regione sottodigastrica e sottomandibolare, >10 mm nelle altre regioni, raggruppamento di più di 3 adenopatie aventi un diametro minimo assiale di 9-10 mm in sede sottodigastrica e di 8-9 mm nelle altre sedi. Il grado di ipodensità e l'ipoecogenicità sono criteri specificamente validi rispettivamente per la TAC e per l'ecografia.

L'esame **PET con 18FDG**, oggi eseguito come esame PET-TC, consente al contempo di valutare la malattia locale, regionale e a distanza; essa è indispensabile per la ricerca della sede neoplastica primitiva nei casi di adenopatia da tumore primitivo ignoto (UPT).

L'**agoaspirato** per esame cito-istologico (FNAB): esame utile soprattutto se eco-guidato; possibili limiti specifici nel campionamento, in quanto l'esame non può interessare tutti i linfonodi e neppure tutti quelli sospetti.

La diagnosi definitiva e più accurata non può prescindere tuttavia dalla **biopsia**. Essa infatti permette di avere a disposizione quantitativi di tessuto tali da consentire importanti determinazioni che qui di sotto elenchiamo.

- Sede, Dimensione della neoplasia
- Infiltrazione massima (DOI) in mm (spessore massimo di infiltrazione).
- Infiltrazione del tessuto muscolare e osso o strutture vicine
- Grading:
- Linfo- angioinvasione:
- Infiltrazione perineurale:
- Ki67, ulcerazione, necrosi, atipie, mitosi atipiche, infiltrato infiammatorio e desmoplasia.
- Linfonodi Numero e sede linfonodi isolati:
- Numero e sede linfonodi sede di metastasi:
  - Estensione extracapsulare:
- Immunoistochimica:CK, p63, p40, Vimentina, PDL1 (CPS)
- Immunoistochimica ghiandole salivari: CKAE1/AE3, p63, p40, S100, SMA, DOG1, Androgeni, GATA3, HER2, CD117, PAS PAS diastasi
- HPV/p16 nei tumori orofaringei.



- PDL-1 CPS score laddove richiesto od in alternativa d'embliè (REFLEX TEST)
- Stadiazione Patologica

### Ulteriori valutazioni cliniche preliminari ai trattamenti

La **valutazione del medico nutrizionista** pre-trattamento è fondamentale per selezionare quei pazienti che necessitano di uno specifico piano di supporto alimentare. Nei casi in cui sia previsto il trattamento radiante deve essere sempre valutata l'apposizione preventiva di una gastrostomia (PEG) o di sondino naso-gastrico per alimentazione enterale. Tale procedura risulta particolarmente utile in caso di trattamento concomitante chemio-radioterapico. Difatti, nei casi in cui sia previsto il trattamento radiante deve essere sempre valutata l'apposizione preventiva di una gastrostomia (PEG) o di sondino naso-gastrico per alimentazione enterale.

Sempre necessaria risulta la **consulenza odontoiatrica**, con valutazione radiologica dello stato della dentatura (ortopantomografia) ed eventuale terapia conservativa o bonifica estrattiva del cavo orale; queste ultime obbligatorie se il programma terapeutico prevede la radioterapia.

Il posizionamento di un **catetere venoso centrale** può essere utile in caso di chemioterapia, soprattutto per gli schemi che prevedono l'impiego dell'infusione continua (es. 5-fluorouracile) e nei soggetti con malattia avanzata, candidati a trattamenti infusionali a scopo palliativo.

La **valutazione pneumologica** comprensiva di spirometria dovrebbe sempre essere valutata all'inizio dell'iter diagnostico, dal momento che la stragrande maggioranza dei pazienti in questione ha come fattore di rischio principale il fumo di sigaretta e quindi già portatrice di BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) di gravità variabile.

Il **test audiometrico** è fondamentale in tutti i pazienti indirizzati a trattamento con farmaci ototossici (ad esempio cisplatino).

### La tabella 2 riassume gli esami di stadiazione per il carcinoma del distretto testa-collo.

| TIPOLOGIA DI ESAME   | APPROPRIATEZZA                  |
|--|---------------------------------|
| TAC massiccio facciale, collo, torace e addome con e senza mdc | Appropriata                     |
| RMN massiccio facciale e collo con mdc                         | Appropriata                     |
| PET-TAC total-body con FDG                                     | Appropriata ma non di 1 istanza |
| PET/RMN  | Non appropriata                 |
| Scintigrafia Ossea whole body                                  | Non appropriata                 |

## **PROFILI DI STADIAZIONE**

Qui di seguito saranno illustrati i percorsi diagnostico-stadiativi specifici per sede, allo scopo di fornire indicazioni più approfondite.

## **CARCINOMA DEL CAVO ORALE**

A livello del cavo orale si riconoscono le seguenti sottosedi: labbro inferiore e superiore, gengive inferiore e superiore, pavimento orale anteriore e laterale, lingua mobile (2/3 anteriori), guance, trigono retromolare e palato duro. La presenza di numerose sottosedi (pavimento orale, lingua mobile, mucosa geniena, palato duro, arcate dentarie e trigono retromolare), strutturalmente diverse e con peculiarità specifiche, determina una variabilità dei sintomi di presentazione e rende complesso il trattamento chirurgico dei tumori di questo distretto.

I tumori di lingua/pavimento orale e guancia si possono presentare come lesioni rilevate/vegetanti o ulcerate/infiltranti, solitamente facilmente sanguinanti; la palpazione è di fondamentale importanza per stimare l'estensione della neoplasia in profondità, parametro che ha assunto una notevole rilevanza nella classificazione AJCC- UICC del 2017 (Cancer Staging Manual 2017). Di solito il pattern infiltrativo è associato a intenso dolore e dolorabilità, analogamente, è importante ricercare segni di deficit del nervo ipoglosso. Tumori che originano in prossimità delle arcate dentarie possono provocare dolore o instabilità degli elementi dentari; la presenza di parestesie a livello dell'emiarcata dentaria o dell'emilabbro inferiore è suggestiva per infiltrazione del nervo alveolare inferiore. La stadiazione, la sottosede e soprattutto la profondità di invasione dettano l'approccio chirurgico, le modalità di resezione e quelle ricostruttive.

Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, essa si avvale della visita clinica, generalmente completata dalla fibroscopia (con studio NBI) delle vie aero-digestive superiori, della biopsia, della diagnostica per immagini che consiste nell'integrazione di TC massiccio facciale, collo, torace e addome con e senza mdc e della RMN del massiccio facciale e collo con mdc. La PET/TC rappresenta metodica di seconda istanza e riservata ai casi di dubbio dopo esami di prima istanza. A completare il tutto vi è la valutazione del bilancio nutrizionale, visita odontoiatrica ed ortopantomografia.

## CARCINOMI DELL'OROFARINGE

In tale regione si riconoscono le seguenti sottosedì: base lingua (1/3 posteriore lingua compresa la plica faringo-epiglottica e la plica glosso-epiglottica), palato molle, tonsilla palatina e parete faringea posteriore e laterale. Fattori di rischio riconosciuti sono: abitudine all'alcol, tabagismo ed infezione da HPV; la determinazione dell'HPV è indicata a fini prognostici e quale predittore positivo di risposta alla RT e CT.

I tumori dell'orofaringe si presentano dal punto di vista clinico con disfagia, sanguinamento dal cavo orale e intenso dolore (è possibile l'otalgia riferita, specie nei casi con importante coinvolgimento della base linguale). Spesso questi tumori sono diagnosticati in fase avanzata; il coinvolgimento linfonodale è molto frequente (50-70% alla diagnosi, nel 20-30% dei casi bilaterale). Fanno solitamente eccezione a questo corteo sintomatologico i tumori HPV-correlati, che possono essere asintomatici per quanto riguarda la lesione primitiva ma essere associati alla presenza di voluminose adenopatie metastatiche.

L' esame obiettivo deve avvalersi di strumentazione endoscopica (ottiche flessibili o rigide) per poter valutare accuratamente la mucosa; l'utilizzo della bioendoscopia (a esempio la luce NBI) è fortemente raccomandato. In certi casi (specie nei tumori HPV correlati) è possibile che il tumore primitivo abbia dimensioni minime, nell'ordine di pochi mm; infatti, le sedi più frequenti dove è individuato il tumore primitivo nei casi che esordiscono con unica metastasi laterocervicale sono la base linguale e la tonsilla.

In questi casi il contributo della (bio)endoscopia è imprescindibile. Data la spiccata tendenza di questi tumori alla crescita sottomucosa, è molto importante completare l'obiettività con la palpazione (specie per i tumori della base linguale) in quanto la reale estensione della neoplasia potrebbe essere sottostimata dalla sola ispezione.

La correlazione o meno con l'infezione da HPV definisce due gruppi di pazienti distinti per quanto riguarda epidemiologia, comportamento biologico del tumore, prognosi e, dal 2017, stadiazione TNM. I tumori HPV correlati insorgono solitamente in pazienti giovani, non esposti ai classici fattori di rischio (fumo e alcool). Il tumore primitivo è più frequentemente di piccole dimensioni, localizzato a livello della tonsilla o base linguale, e associato a metastasi linfonodali cistiche di grosse dimensioni. Al contrario, i tumori HPV negativi insorgono in età più avanzata, sono associati a fumo e/o abuso di alcool, e presentano un pattern di crescita tendenzialmente infiltrativo-ulcerativo.

Anche in questo caso il percorso diagnostico stadiativo si avvale di diagnostica per immagini di primo livello (integrazione TC massiccio facciale, collo, torace e addome con mdc + RMN

massiccio facciale e collo con mdc), eventualmente seguita da PET/TC e di valutazione nutrizionale accurata associata a valutazione odontostomatologica (OPT).

## **CARCINOMI DELL'IPOFARINGE**

A livello dell'ipofaringe si riconoscono tre sottosedi: seni piriformi, parete posteriore e area retrocricoaidea. Esiste una correlazione chiara tra l'insorgenza dei tumori dell'ipofaringe e l'abuso di alcol e tabacco. La sottosede più frequentemente interessata è il seno piriforme. I sintomi che portano alla diagnosi sono disfagia, odinofagia, disfonia, otalgia riflessa. Frequente (60-80%) è il riscontro alla diagnosi di adenopatie metastatiche. La prognosi severa di questi tumori è correlata alla diagnosi tardiva, alla tendenza alla diffusione locale sottomucosa, alla elevata incidenza di metastasi a distanza e secondi tumori.

Per la configurazione anatomica dell'ipofaringe e la possibilità di estensione della neoplasia all'esofago cervicale è indicata la valutazione in laringoscopia diretta in anestesia generale integrata con esofagoscopia.

Il percorso diagnostico stadiale si avvale sempre di diagnostica per immagini di primo livello (integrazione TC massiccio facciale, collo, torace e addome con mdc + RMN massiccio facciale e collo con mdc), eventualmente seguita da PET/TC e di valutazione nutrizionale accurata associata a valutazione odontostomatologica (OPT).

## **CARCINOMI DELLA LARINGE**

Si distinguono in neoplasie della regione sovraglottica, glottica e sottoglottica, con implicazioni diverse sul piano terapeutico. I trattamenti dei tumori della regione laringo-ipofaringea si prefiggono di conservare, per quanto possibile, la funzione fonatoria attraverso l'impiego di trattamenti conservativi.

I sintomi di esordio più frequenti del carcinoma laringeo sono disfonia, disfagia, dispnea e odinofagia che non devono mai essere trascurati, specie in pazienti con noti fattori di rischio (fumo, alcol). La presenza di linfonodi cervicali patologici solitamente spia di lesioni localmente avanzate a sede sovraglottica. L'ispezione della laringe non può essere oggi affidata alla sola laringoscopia indiretta con specchio laringeo, ma richiede l'esecuzione di una fibroscopia transnasale o di un esame endoscopico transorale con ottica rigida a 90°. Per le lesioni in stadio iniziale è auspicabile il ricorso a metodiche di bio-endoscopia (NBI) e alla stroboscopia per ottenere indicazioni più accurate sulla natura della lesione, i margini dell'estensione superficiale, la presenza

dell'onda mucosa e lo stato di rnotilità della laringe. Quando vi sono chiari segni di diffusione in profondità o comunque la lesione interessa aree critiche come la commissura anteriore e la sottoglottide, è imperativo il ricorso all'imaging.

Nel caso di tumori piccoli della laringe glottica (T1), è necessaria la sola TC del collo a completamento stadiativo, riservando l'intero iter stadiativo alle neoplasie più avanzate /da T2 in poi). Sedi quali laringe sopra e sottoglottica, intrinsecamente dotate di un irrorazione vascolare e linfatica maggiore, andrebbero maggiormente attenzionate dal punto di vista stadiativo, per cui in tali ultimi casi è fortemente consigliato l'iter classico, ossia diagnostica per immagini di primo livello (integrazione TC massiccio facciale, collo, torace e addome con mdc + RMN massiccio facciale e collo con mdc), eventualmente seguita da PET/TC, più valutazione nutrizionale accurata associata a valutazione odontostomatologica (OPT).

## **CARCINOMI DEL RINOFARINGE**

Il tumore del rinofaringe si manifesta solitamente con comparsa di linfadenopatia laterocervicale, che nella minoranza dei casi si associa a sintomi quali ostruzione nasale, epistassi, otite media effusiva persistente e non responsiva alle terapie, dolore. Nelle forme più avanzate possono associarsi diplopia, oftalmoplegia, parestesia nel territorio del trigemino, chemosi, adenopatie laterocervicali. Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, essa si avvale della visita clinica, completata dalla fibroscopia delle vie aero-digestive superiori, della biopsia, della diagnostica per immagini di primo livello (RMN massiccio facciale e collo con mdc + TC massiccio facciale, collo, torace e addome con mdc), cui spesso viene associata anche la PET/TC data la capacità di tali neoplasie di metastatizzare precocemente, e dalle restanti valutazioni accessorie quali il bilancio nutrizionale, la visita odontoiatrica e la OPT. Va inoltre preso in considerazione il dosaggio sierico del DNA per l'EBV, difatti, in presenza di elevata carica virale alla diagnosi, è possibile prendere in considerazione il dosaggio dei livelli serici di HBV DNA quale marker precoce di recidiva/progressione di malattia dopo trattamento up-front.

## **CARCINOMI DELLE CAVITA' NASALI E DEI SENI PARANASALI**

Rientrano in questa categoria neoplasie molto eterogenee per istotipo e sede, a partenza da fosse nasali, seno mascellare, seno etmoidale, seno sfenoidale e frontale; è nota per tali neoplasie un'associazione con esposizioni professionali (cromo, nichel, legno, cuoio). I tumori sino-nasali si presentano solitamente con sintomi aspecifici quali ostruzione nasale, rinorrea ed epistassi

ricorrenti. Quelli a carico dei seni mascellari e frontali, con dolore resistente ai farmaci antidolorifici, accompagnato a sintomi quali perdita di elementi dentari, sanguinamento ed esoftalmo omolaterale.

L'interessamento linfonodale, fatta eccezione che per gli SNUC (undifferentiated sinonasal carcinoma), è raro, così come la presenza di metastasi a distanza; tali neoplasie tendono, piuttosto, all'invasione loco-regionale. L'iter stadiativo si avvale di associazione TC e RMN, eventualmente seguita da PET/TC, valutazione stato nutrizionale e visita odontostomatologica.

## **CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI**

I tumori maligni delle ghiandole salivari sono caratterizzati da spiccata eterogeneità istologica e prognostica. I fattori prognostici principali sono: lo stadio, l'istotipo, il grado di differenziazione e la sede d'insorgenza. L'incidenza di metastasi linfonodali alla diagnosi è del 25% circa, mentre le metastasi a distanza sono rare all'esordio della patologia, con insorgenza negli anni successivi con frequenze variabili a seconda dell'istotipo e dello stadio iniziale del tumore. La sede più frequentemente interessata è la parotide, seguita dalle ghiandole sottomandibolari e, infine, dalle ghiandole salivari minori. Dal punto di vista clinico, essi tendono a manifestarsi con comparsa di tumefazione dura e spesso indolente, che in alcuni casi (tumori della parotide) si accompagna a paralisi del nervo faciale). L'ecografia rappresenta l'indagine di 1 istanza, ma che comunque va integrata con la diagnostica di 1 livello (TC massiccio facciale, collo, torace con mdc + RMN massiccio facciale e collo con mdc). Più controverso è l'impiego della PET/TC, dal momento che alcuni istotipi (adenoideo-cistico, e tumore a cellule aciniche) non sono avidi di FDG. Rari sono i disturbi della nutrizione, per cui non è sempre necessaria la valutazione dello stato nutrizionale. La visita odontostomatologica + l'OPT va valutata nei pazienti indirizzati a trattamento radiante.

## **METASTASI LINFONODALI CERVICALI DA SEDE PRIMITIVA IGNOTA**

In un paziente che si presenti con una linfadenopatia cervicale il primo accertamento richiesto è una visita specialistica ORL, che preveda l'esame di tutte le vie aero-digestive superiori con fibroscopia, e l'analisi della cute e degli annessi cutanei della testa e del collo, oltre a un'attenta raccolta anamnestica. Può essere utile associare in visita collegiale una valutazione ematologica. In caso di negatività di tutte le precedenti valutazioni, si dovrà procedere a un agoaspirato con ago sottile sotto

guida ecografica (FNAB), eventualmente ripetibile in caso di risultati non dirimenti. In caso di diagnosi carcinoma squamocellulare si procederà con una TC-PET, e a successive biopsie mirate (se emergono focalità evidenti) o random. L'esecuzione di TC o MRI testa-collo-torace completa la stadiazione della malattia. Ulteriori indagini potranno essere richieste sulla base degli esiti del percorso diagnostico (FBS, EGDS). In casi selezionati, per orientare la strategia terapeutica, è raccomandata la ricerca dei marcatori HPV e EBV sull'adenopatia. Altri esami (fibrobroncoscopia, EGDS) possono essere effettuati se clinicamente indicati.

## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON TUMORE TESTA-COLLO ACCERTATO**

È importante dividere e “riporre” il totale dei pazienti con diagnosi di tumore del distretto testa-collo in tre categorie:

- paziente con malattia in stadio iniziale (early stage, ossia T1-2 N0 M0)
- paziente con malattia localmente avanzata (locally advanced, ossia da T1N+M0 a T4N3M0)
- paziente con malattia avanzata (M1) e/o in recidiva dopo trattamento primario (recurrent/metastatic)

Il trattamento del paziente con malattia locoregionale (early stage e locally advanced) si avvale essenzialmente di tre strategie che possono essere attuate singolarmente, ovvero in sequenza o in associazione:

- la chirurgia, che deve sempre prefiggersi la radicalità oncologica;
- la radioterapia (RT), quale trattamento adiuvante post-chirurgico o quale trattamento primario nei tumori in stadio iniziale (T1, T2) e come trattamento esclusivo nei tumori localmente avanzati non suscettibili di chirurgia up-front, associata o meno a chemioterapia concomitante; Non va inoltre trascurato il ruolo della radioterapia palliativa, particolarmente utile nel trattamento delle metastasi e/o nelle localizzazioni di malattia sintomatiche (es. dolore).
- la radio-chemioterapia (CT/RT) concomitante con platino-derivati (cisplatino o carboplatino) nei casi inoperabili o nell'intento di preservazione d'organo (es. laringe); la RT può essere associata al cetuximab nell'istologia squamocellulare, in caso di basso *performance status* (*ECOG maggiore od uguale a 2*) e/o età >70 anni e/o ridotta funzionalità renale (GFR < 50

ml/min) e/o ipoacusia severa (grado maggiore o uguale a 2) IN CASO DI INIZIALE NEUROPATIA SENSITIVA; ETA' > 65 anni, IN CASO DI EPATOPATIA CRONICA VIRALE

- La chemioterapia neoadiuvante o d'induzione è particolarmente utile se impiegata nell'ambito di protocolli di preservazione d'organo in caso di malattia localmente avanzata insorta da sedi quali ipofaringe, laringe sovraglottica ed orofaringe. La chemioterapia neoadiuvante ha inoltre riguadagnato credito anche nei tumori del rinofaringe locally advanced, laddove il trattamento concomitante presenta difficoltà dovute alla presenza di malattia bulky e quindi un ampio volume da irradiare d'emble'.

Il paziente con malattia avanzata e/o ricorrente può essere trattato con una delle seguenti metodiche:

- La chemioterapia palliativa, che si avvale dell'impiego di chemioterapici classici, farmaci a bersaglio molecolare specifico (cetuximab) ed immunoterapia (nivolumab e pembrolizumab)
- Reirradiazione, la cui praticabilità è in relazione al numero delle recidive (indicazione su recidiva unica o su lesione fortemente sintomatica), la localizzazione di esse, il tempo intercorso tra la fine del precedente trattamento e la recidiva e la dimensione della recidiva, oltre che della dose di radiazioni precedentemente assorbita (calcolata sulla base degli istogrammi dose-volume)
- Chirurgia della recidiva, che trova indicazione laddove la lesione è resecabile (in maniera radicale) senza grosse conseguenze funzionali, tenendo conto della maggiore difficoltà nella sua esecuzione, laddove i tessuti sono stati oggetto di precedente irradiazione.

### **Chirurgia: aspetti generali**

La chirurgia è la terapia di elezione per la maggioranza delle neoplasie del distretto cervicofacciale. Da anni ormai, è consolidato il principio della conservazione d'organo senza tuttavia precludere la radicalità oncologica, e privilegiando la qualità di vita. Le nuove strategie in chirurgia (chirurgia robotica, linfonodo sentinella, chirurgia assistita da navigatore, chirurgia endoscopica, chirurgia laser, nuovi presidi chirurgici, e nuovi materiali di ricostruzione e sintesi) consentono di effettuare interventi chirurgici meno demolitivi nel rispetto della preservazione della funzione d'organo e dell'estetica. Lo studio pre-operatorio con ausilio dell'istopatologia e della diagnostica per immagini (TAC, RMN, ecografia, FNAB), consente la valutazione pre-chirurgica del caso. Cardini nella pianificazione chirurgica sono: la valutazione del T e del N, la modalità di resezione chirurgica e possibilità ricostruttive, il PS del paziente.

A seconda delle sottosedì, molteplici sono le opzioni terapeutiche:



- per il **cavo orale** la chirurgia resta l'opzione di scelta, sia nei casi cosiddetti early stage (T1-2) che nei localmente avanzati (T3/4 e/o N+), trattandosi, come ultimamente evidenziato in reports di ricerca traslazionale, di neoplasie spesso chemio e radioresistenti. L'opzione chirurgica si spinge sino allo stadio T4aN3M0.
- nei pazienti **T1-T2** essa può avere un ruolo di trattamento esclusivo, se ovviamente risulta radicale (margini R0). La chirurgia dovrebbe essere invece seguita da terapie adiuvanti (CT-RT) nei casi localmente avanzati (T3-T4). L'adeguatezza dei margini deve garantire almeno 1 cm dal margine macroscopicamente sano; indagini immunoistochimiche - genetiche sul preparato istologico sono fondamentali per la pianificazione di terapie adiuvanti o per la stratificazione del rischio dei pazienti (ad esempio status di p16). In caso di positività clinico strumentale dei linfonodi (diagnosticata con metodiche iconografiche), non ci sono dubbi sulla necessità di intervento chirurgico di svuotamento laterocervicale; il dilemma rimane nei casi del collo N0 clinico-strumentale. Nei tumori **T1-T2/N0** trova pertanto indicazione la tecnica del linfonodo sentinella. Essa garantisce un approccio mininvasivo (al pari delle comorbidità di un vuotamento linfonodale a scopo profilattico) ed un'accurata individuazione delle “skip metastases”. L'orientamento attuale è pertanto di procedere, solo in caso di positività del linfonodo sentinella, allo svuotamento del collo tradizionale. Nei **T3-T4/N0** trova indicazione l'Elective Neck Dissection (END). In presenza di metastasi linfonodali clinicamente evidenti (cN+), è indicato uno svuotamento radicale modificato (livelli I-V). L'eventuale sacrificio di strutture adiacenti alle adenopatie (vena giugulare interna, muscolo sternocleidomastoideo, nervi del collo) è giustificato solo quando esse no direttamente infiltrate dal tumore stesso. In caso di lesione mediana (es. pavimento orale anteriore) o che oltrepassi la linea mediana, lo svuotamento elettivo deve essere eseguito bilateralmente.

La complessità dell'**orofaringe** e la necessità di interventi demolitivi (trans mandibolari) gravati da importanti morbidità e complicanze hanno fatto sì che la RT esclusiva o concomitante alla CT diventassero lo standard di cura, riservando alla chirurgia il ruolo di metodica di “salvataggio”. L'avvento della *chirurgia robotica* sta assumendo un ruolo nuovo nella chirurgia di tale sottosede con i seguenti vantaggi: a) evitare approcci invasivi e demolitivi in aree anatomiche di difficile accesso; b) visione 3D; c) conservazione della funzione; d) possibilità di fornire materiale biologico adeguato per la caratterizzazione molecolare del tumore. La tecnica cosiddetta TORS (trans-oral robotic surgery) va via via affermandosi nei carcinomi squamosi dell'orofaringe T1-2, N0-1, P16 positivi, laddove risulta essere la migliore opzione terapeutica, assieme alla chemioradioterapia esclusiva. Pertanto tumori dell'orofaringe HPV correlati stadi

- T1-2 N0-1 M0 possono essere trattati indifferentemente con chemio-radioterapia concomitante o con TORS eventualmente seguita da radio o chemioradioterapia adiuvante (a seconda dei fattori di rischio evidenti all'esame istologico). La via di accesso trans-mandibolare (con mandibulotomia paramediana se la mandibola non è coinvolta, con mandibulectomia in caso di infiltrazione ossea) consente una migliore esposizione della regione ed è preferibile negli stadi localmente avanzati (T3/4). Dato l'alto rischio di metastatizzazione linfonodale, lo svuotamento elettivo del collo è sempre indicato quando il tumore primitivo è trattato chirurgicamente. La dissezione deve comprendere i livelli II-III-IV omolaterali (in caso di lesione lateralizzata) o bilaterale (in caso il tumore oltrepassi la linea mediana). Il I livello a rischio quando il tumore si estende alla lingua mobile, pavimento orale o infiltra in profondità la base linguale, in caso di tumore della parete laterale o posteriore dell'orofaringe può essere risparmiato. In caso di evidenza clinica di metastasi linfonodale è indicato uno svuotamento dei livelli con eventuale sacrificio di strutture non linfonodali se infiltrate dalla malattia. In caso di asportazione del muscolo sternocleidomastoideo, deve essere valutata la possibilità di una procedura ricostruttiva (lembo di grande pettorale o lembo libero). In caso di recidiva linfonodale isolata dopo trattamento è indicato lo svuotamento del livello sede di malattia e di quelli limitrofi (svuotamento superselettivo o selettivo).
- Per la **laringe** negli stadi iniziali (T1/2) la chirurgia laser al pari della radioterapia garantisce buoni risultati oncologici-funzionali, con elevate possibilità di guarigione definitiva (> 90%). Nelle forme avanzate (T3/4) la chirurgia prevede la laringectomia totale, tuttavia in tali situazioni, in virtù dell'efficacia riscontrata in studi clinici ed ottenuta dai così detti protocolli di preservazione d'organo, la combinazione RT-CT, resta una significativa opzione terapeutica, ad eccezione dei casi di invasione della cartilagine tiroidea in cui la chirurgia demolitiva (laringectomia totale e vuotamento bilaterale) resta lo standard di cura. A seconda delle sottosedì considerate, possiamo descrivere il ruolo della chirurgia nel seguente modo:
  1. Laringe sopraglottica: le lesioni in stadio I e II possono essere trattate con chirurgia conservativa (endoscopica o open) o con la RT esclusiva, con risultati sovrapponibili. La chirurgia laser è preferibile in relazione alla migliore preservazione d'organo e le minori complicazioni (edema, necessità di tracheostomia, disfagia, condronecrosi, reazioni cutanee, fistole faringo-cutanee, laringectomia di salvataggio). Nei tumori avanzati l'indicazione è chirurgica (subtotale nei T3, totale nei T4).
  2. Laringe glottica: la RT esclusiva e la chirurgia laser ottengono gli stessi risultati nei T1. La cordectomia endoscopica laser CO2 è impiegata nel controllo locale di malattia negli stadi I

e II. Il margine di exeresi chirurgica accettato è di 1 mm, mentre nel caso di margini positivi è sempre indicato un secondo trattamento, RT o chirurgia. I tumori avanzati (T3, T4) possono essere trattati con chirurgia (laringectomia ricostruttiva o totale con svuotamento linfonodale cervicale bilaterale).

3. Laringe sottoglottica: Il trattamento chirurgico è preferibile negli stadi avanzati (T3/4), dal momento che nel caso di tumori piccoli (T1/2), la laringectomia totale è da tutti considerata un over-treatment.

- La chirurgia riveste un ruolo del tutto marginale nel trattamento dei **tumori rinofaringei**, essa è relegata al salvataggio di neoplasie persistenti/recidivanti. Le tecniche impiegate sono la nasofaringectomia (estremamente complessa e da valutare solo in caso di recidive di piccole dimensioni rT1-2 ed in centri dotati di elevata esperienza) e la ben più utilizzata linfectomia delle recidive sul collo.
- La chirurgia resta sicuramente il trattamento di prima scelta nella patologia delle ghiandole **salivari**. La valutazione dell'infiltrazione del nervo facciale può dare informazione sul suo eventuale sacrificio. Per tumori ad alto grado di malignità (G3), si associa la chirurgia sulle aeree linfatiche del collo; la RT post operatoria è indicata in caso di tumori T3-T4, in caso di diffusione perineurale e/o infiltrazione ossea, in caso di margini di exeresi positivi o close, in presenza di emboli neoplastici endovasali, in tutti i casi di diagnosi istopatologica di “carcinoma adenoideo cistico”.
- Il trattamento dei tumori della cavità nasale e dei seni paranasali è ancora in grandissima parte chirurgico, difatti le vigenti linee guida nazionali ed internazionali raccomandano finchè possibile, la resezione del tumore primitivo e delle eventuali linfoadenopatie associate, lasciando alla chemioradioterapia (solo in caso di istologia squamosa, mucoepidermoide ed indifferenziata) o alla radioterapia esclusiva il trattamento delle forme considerate inoperabili.
- In linea generale, in caso di **metastasi da carcinoma a primitività occulta** ad istologia squamosa l'indicazione è per una dissezione del collo (livelli I-V), seguita da RT con o senza CT in caso di estensione extracapsulare. In caso di carcinoma indifferenziato si procederà a dissezione del collo (livelli I-V) seguita da RT con o senza CT, o in alternativa a CT/RT. In caso di adenocarcinoma è indicata la dissezione del collo seguita da RT postoperatoria. Se viene eseguita la dissezione del collo e lo stadio è favorevole (N1 senza estensione extracapsulare) la RT postoperatoria può essere omessa, se è possibile un follow-up” stretto”, e riservata al trattamento dell'eventuale comparsa del T. In caso di N avanzati, la RT post-operatoria è fortemente raccomandata, eventualmente associata a CT (sempre in caso di estensione

extracapsulare). L'associazione CT/RT può essere la prima scelta in caso di metastasi di carcinoma indifferenziato. L'evidenza di marcatori virali nelle metastasi può indirizzare a limitare il campo di irradiazione post-operatoria (HPV += orofaringe; EBV += rinofaringe).

### **Radioterapia: aspetti generali**

L'indicazione al trattamento radiante (curativo o post-operatorio adiuvante), previo accertamento istologico ed esecuzione di una completa e corretta stadiazione, deve essere condivisa all'interno del GOM.

Il trattamento radiante proposto deve tenere conto delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali in relazione alla sede, all'istotipo, stadio della malattia e funzione d'organo, adeguando le scelte terapeutiche allo stato clinico del paziente.

I trattamenti post-operatori dovrebbero iniziare entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico. È quindi indispensabile una stretta collaborazione con i chirurghi per una tempestiva presentazione del caso clinico al medico radioterapista oncologo. Tempistiche più lunghe possono essere accettate, in casi selezionati, in caso di complicanze chirurgiche a lenta risoluzione (deiscenza della ferita chirurgica, formazione di fistole, ecc).

In linea generale, è possibile utilizzare con intento curativo esclusivo o post-chirurgico adiuvante sia tecniche 3D (sempre più obsolete) che IMRT/VMAT, queste ultime particolarmente indicate come da linee guida AIRO (associazione italiana radioterapia oncologica), al fine di minimizzare i problemi a carico degli organi a rischio ed ottenere una migliore copertura dei volumi bersaglio.

Interventi radioterapici a scopo palliativo, in caso di recidive di malattia e/o di metastasi, rappresentano un'ulteriore opzione.

Il range di dose sulla malattia macroscopica nei trattamenti ad intento curativo, erogato con frazionamento convenzionale, è 70Gy, mentre nel trattamento postoperatorio è 60-66Gy. Il range di dose sulla malattia linfonodale nei trattamenti ad intento curativo è differente a seconda dello stato di coinvolgimento degli stessi. Mentre la dose nel trattamento postoperatorio del letto tumorale è di 60Gy se margini negativi, 66Gy se margini positivi; le aree linfonodali seguono gli stessi dosaggi dei trattamenti curativi.

L'utilizzo di immagini di Risonanza Magnetica con mdc e/o CT-PET con FDG di fusione, utili per la delimitazione del volume macroscopicamente visibile (GTV).

Nei trattamenti post-operatori può essere utile la fusione con indagini diagnostiche pre-chirurgiche per la corretta localizzazione del volume di malattia.

Sia in fase di prescrizione, di delineazione dei volumi e in fase di dimissione vanno specificati esattamente sedi irradiate, in particolare specificare livelli N delineati utilizzando nomenclatura sec UPDATE 2019 pubblicato su Radiotherapy and Oncology 134 (2019: 1–9). Questa prassi consente l'utilizzo di un linguaggio clinico e anatomico condiviso che facilita l'interscambio di informazioni anche a fini scientifici.

Per pazienti indirizzati a RT dopo aver eseguito Chemio di induzione, è indispensabile avere a disposizione le immagini radiologiche pre-trattamento, allo scopo di individuare i volumi bersaglio originali (sia T che N), che possono variare in dimensioni dopo chemio d' induzione.

E' possibile identificare, a seconda della sede interessata dalla neoplasia, alcune peculiarità dei trattamenti radioterapici, che saranno specificate nel “Percorso terapeutico per sottosede”

### **Chemioterapia: aspetti generali**

L'approccio farmacologico al paziente con neoplasie squamose del distretto cervico-facciale può essere schematizzato in due setting terapeutici: a) setting curativo; b) setting palliativo.

Il paziente candidabile ad un trattamento chemioterapico a scopo curativo può appartenere a ciascuna delle seguenti tipologie:

- paziente con malattia localmente avanzata, già trattata chirurgicamente e considerata ad alto rischio di recidiva sulla base di fattori prognostici sfavorevoli indicati nel referto dell'esame istologico (chemioterapia adiuvante)
- malattia localmente avanzata candidabile a trattamento chemioradioterapico esclusivo
- malattia localmente avanzata per la quale è stata scelta l'opzione terapeutica dell'induzione (chemioterapia neoadiuvante)

In ambito di palliazione, invece, il paziente può giungere all'osservazione dell'oncologo per recidiva di malattia, non più recuperabile con un trattamento locale, e/o per presenza di metastasi a distanza alla diagnosi.

Dopo chirurgia, il paziente può necessitare di RT +/- CT adiuvante. Nella fattispecie, in presenza di fattori di rischio cosiddetti “minori”, quali positività linfonodale (N+), emboli endo-vasali, infiltrazione perineurale, è indicato un trattamento radioterapico adiuvante, omettendo la chemioterapia. In presenza, invece, di almeno uno dei cosiddetti fattori di rischio “maggiori”, ossia

marginari di resezione infiltrati o close e/o metastasi linfonodali extracapsulari, è indicata, oltre alla radioterapia, anche la chemioterapia a base di cisplatino (75/100mg al mq trisettimanali o 40 mg/mq settimanali) oppure CBDCA trisettimanale (AUC 4-5). Il trattamento con cisplatino trisettimanale sembra essere, in studi clinici, il più efficace, ma purtroppo, nella pratica clinica, il meno realizzabile data la tossicità acuta cui esso si associa. Spesso è necessario praticare una riduzione della dose totale del cisplatino, facendo comunque attenzione a non sotto-dosare eccessivamente l'intero trattamento.

In alcune categorie di pazienti, la chemioradioterapia esclusiva è impiegata in luogo della chirurgia. Rientrano in tale categoria i pazienti con malattia inoperabile, oppure quelli con diagnosi di malattia suscettibile in prima istanza di chemioradioterapia. A questa seconda categoria appartengono i pazienti con carcinomi dell'orofaringe (specie se HPV correlati) localmente avanzato, carcinoma della laringe sovraglottica, carcinoma dell'ipofaringe/laringe candidabili a laringectomia totale che desiderino tuttavia preservare la laringe. Difatti, in tale categoria di pazienti, studi clinici e meta-analisi hanno riscontrato un'uguale efficacia della chemioradioterapia esclusiva se comparata alla chirurgia seguita da chemio-radioterapia adiuvante.

I pazienti con malattia ricorrente/metastatica vengono comunemente trattati con terapia sistemica o in alternativa, con best supportive care (se considerati non idonei alla terapia sistemica). Lo schema chemioterapico maggiormente efficace è rappresentato dall'associazione di cisplatino, 5-fluorouracile e cetuximab. Tale trattamento dovrebbe essere proseguito fino ad un massimo di 6 cicli e, in caso di malattia ancora responsiva, è indicata la sospensione del cisplatino e del 5-fluorouracile e la somministrazione del solo cetuximab come mantenimento, fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. Tale trattamento ha apportato un beneficio statisticamente significativo, rispetto allo standard precedente composto da cisplatino e 5-fluorouracile, sia in termini di PFS che di OS. Lo schema chemioterapico su descritto, si accompagna ad una sopravvivenza mediana di circa 11 mesi, per cui, studi clinici sempre più numerosi sono stati disegnati con l'obiettivo di migliorare tal risultato terapeutico. Di recente il protocollo standard cisplatino, cetuximab, 5-fluorouracile è stato confrontato con la tripletta cisplatino, cetuximab e paclitaxel, ed i risultati di tale analisi hanno indicato una superiorità del regime contenente paclitaxel non tanto in termini di efficacia ed attività, quanto di miglior profilo di tollerabilità, pertanto attualmente, in luogo dello schema classico, è possibile impiegare quello contenente paclitaxel in luogo del 5-fluorouracile.

Nel caso in cui il paziente sia anziano o affetto da comorbilità che precludono l'utilizzo del 5-fluorouracile (5-FU), è possibile considerare l'opzione terapeutica della combinazione di cetuximab

e carboplatino. Questo schema terapeutico rientra sempre nelle indicazioni dalla scheda tecnica del cetuximab e quindi rimborsato. Le condizioni in particolare che precludono l'utilizzo del 5 fluorouracile sono:

1. **Deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD):** Il DPD è un enzima coinvolto nel metabolismo del 5-FU. Le persone con deficit congenito o acquisito di DPD possono essere particolarmente sensibili agli effetti tossici del 5-FU e richiedono dosaggi ridotti o addirittura devono evitare del tutto l'uso di questo farmaco.
2. **Malattie ematologiche preesistenti:** Pazienti con gravi malattie ematologiche, come anemia emolitica, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia, possono avere un rischio aumentato di tossicità ematologica con l'uso del 5-FU. In queste situazioni, potrebbe essere necessario un monitoraggio più attento o un aggiustamento della dose.
3. **Insufficienza renale o epatica:** Poiché il 5-FU è metabolizzato principalmente dal fegato e escreto principalmente dai reni, pazienti con grave insufficienza renale o epatica possono avere un aumento del rischio di tossicità e richiedere un aggiustamento della dose o addirittura l'interruzione del trattamento.
4. **Disturbi gastrointestinali:** Pazienti con ulcere gastriche o duodenali, infiammazioni gastrointestinali gravi o storia di sanguinamento gastrointestinale possono avere un rischio aumentato di complicanze gastrointestinali con l'uso del 5-FU.
5. **Malattie cardiovascolari gravi:** Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o altre malattie cardiovascolari significative possono avere un rischio aumentato di tossicità cardiaca con l'uso del 5-FU.

**È invece da prediligere il carboplatino al cisplatino nelle seguenti condizioni:**

1. **Tollerabilità:** Il cisplatino è noto per avere un profilo di tossicità più elevato rispetto al carboplatino, in particolare per quanto riguarda la nefrotossicità e la neurotossicità. Il carboplatino è generalmente considerato meno tossico per i reni e per il sistema nervoso periferico, quindi può essere preferito nei pazienti che hanno una funzione renale compromessa o che hanno una maggiore sensibilità alla tossicità del cisplatino, neuropatie preesistenti o disfunzione uditiva.
2. **Situazioni cliniche specifiche:** Ci possono essere altre situazioni cliniche specifiche in cui il carboplatino è preferibile al cisplatino, come ad esempio nel trattamento di pazienti anziani o debilitati, nei quali si preferisce un agente meno tossico.



L'immunoterapia, ossia la strategia terapeutica in grado di ripristinare la fisiologica risposta immunitaria contro le cellule tumorali, che normalmente in pazienti affetti da tumori maligni risulta soppressa o attenuata, sta acquistando sempre più credito e guadagnando sempre più consensi, visti gli ottimi risultati ottenuti in studi clinici recenti su pazienti con tumori solidi. Trattasi di strategia non recente, dal momento che già negli anni 70, alcuni pazienti affetti da tumori solidi venivano trattati con citochine immunostimolanti ad alte dosi. La cosiddetta immunoterapia di “nuova generazione”, prevede l'utilizzo dei cosiddetti “check-point inhibitors”, ossia farmaci in grado di “liberare” le cellule del sistema immunitario dallo stato di “empasse” immunologica in cui si trovano. Il nivolumab, in particolare è un anticorpo monoclonale in grado di legare il PD1 (programmed death 1), recettore che se stimolato è in grado di provocare l'anergia dei linfociti T citotossici, favorendo così la progressione neoplastica.

Tal farmaco, usato in seconda linea in pazienti con malattia ricorrente/metastatica in progressione ENTRO SEI MESI da prima linea contenente platino (con o senza cetuximab), ha dimostrato (in uno studio clinico check-mate 124) un vantaggio in termini di sopravvivenza, quando comparato con la standard of care a scelta dello sperimentatore (docetaxel o metotrexate o cetuximab in monoterapia). I risultati del suddetto trial hanno condotto le autorità regolatorie (tra cui l, EMEA) alla registrazione del nivolumab in seconda linea in pazienti con carcinoma squamoso del distretto cervico-cefalico ricorrente/metastatico considerati platino-refrattari, ossia in progressione entro 6 mesi da terapia contenente cisplatino.

Ancor più di recente, lo scenario terapeutico dei tumori squamosi testa-collo ricorrenti/metastatici si è ulteriormente modificato e ciò grazie alla pubblicazione dei risultati dello Studio Keynote-048. Quest'ultimo ha valutato l'aggiunta del pembrolizumab all'armamentario terapeutico in pazienti “naive”, ossia non sottoposti in precedenza ad alcuna chemioterapia di I linea. Essendo il disegno dello Studio alquanto complesso, ci limitiamo a descriverlo nel seguente modo: pazienti chemio-naive (indi platinum-sensitive) con diagnosi di carcinoma a cellule squamose testa-collo ricorrente/metastatico, hanno ricevuto in prima linea l'allora standard of care, ossia cisplatino-fluorouracile-cetuximab (braccio standard) versus pembrolizumab in monoterapia o versus cisplatino-fluorouracile-pembrolizumab. È stata inoltre fatta una valutazione anatomopatologica riguardante il grado di espressività tissutale del PDL-1, proteina coinvolta nel pathway di immunoe-scape in molti tumori solidi (pathway contro cui i check-point inhibitors sono rivolti). Nella fattispecie, su tali campioni è stato calcolato il CPS (combined positive score), ossia il rapporto fra il “totale” delle cellule che esprimono la proteina PDL-1 (cellule tumorali, linfociti, cellule stromali) ed il totale delle cellule tumorali esprimenti il PDL-1. Tale score non è altro che una misura del grado di espressione del PDL-1 tissutale. I risultati dello Studio in questione hanno



dimostrato che in pazienti il cui tumore esprime in maniera massiva PDL-1, indi con un CPS superiore a 20, il solo pembrolizumab migliora significativamente sia la OS che la PFS rispetto allo schema standard, mentre l'associazione pembrolizumab + chemioterapia (cisplatino-fluorouracile) è più efficace dello standard nella ITT (intent to treat population), indipendentemente dall'espressione del PDL-1 tissutale. Tali risultati hanno condotto le Autorità Regolatorie ad "approvare" e rimborsare il pembrolizumab in pazienti con diagnosi di carcinoma squamoso testa-collo ricorrente metastatico, che mostrino un CPS di almeno 1, in prima linea, associato o meno a chemioterapia (cisplatino-fluorouracile). Presupposto fondamentale è quindi la positività al PDL-1 test (con un CPS di almeno 1), l'associazione o meno a chemio è lasciata totalmente al giudizio del clinico. Parametri da considerare per decidere in un senso o nell'altro sono: -l'evolutivezza ed il tumor burden (malattie più grandi ed aggressive necessiterebbero di rapido debulking ed indi di chemio da associare) ed il valore del CPS (i pazienti il cui tumore presenti valori uguali o superiori a 20 rispondono anche al solo pembrolizumab).

Una post-Hoc analisi, riferita a suddetto studio ha evidenziato che il vantaggio in termini di Sopravvivenza Globale del Pembrolizumab "alone" non riguarda coloro la cui espressione di PDL-1 (valutata con il DAKO test CLONE 22C3) è compresa fra 1 e 19, in particolar modo se tali pazienti presentano una recidiva locoregionale e non "a distanza".

Se a ciò aggiungiamo che il tasso di risposte obiettive (ORR, Overall Response Rate, ossia la somma delle risposte complete e delle parziali) non è assolutamente migliorato né nel braccio contenente solo Pembrolizumab, né in quello contenente chemioterapia + Pembrolizumab, se comparati allo standard (EXTREME), si giunge alla deduzione che l'immunoterapia di 1 linea (in pazienti Platinum-sensitive) è un trattamento "più efficace" ma non "più attivo" se confrontato con il "vecchio standard" (EXTREME).

Pertanto, il pembrolizumab in monoterapia non dovrebbe essere impiegato in prima battuta in pazienti la cui espressione tissutale di PDL-1 ha un CPS compreso fra 1 e 19, in particolar modo se affetti da una recidiva locoregionale.

Va infine sottolineato che la possibilità di impiegare il Pembrolizumab in prima linea, in pazienti platinum-sensitive, è strettamente legata all'espressione tissutale di PDL-1. Quest'ultima potrebbe variare sia "nel tempo" che "nello spazio", considerando altresì il fenomeno dell'eterogeneità intratumorale. Inoltre, suddetta espressione, valutata con tecnica IHC può essere inficiata da un precedente trattamento radiante, che spesso viene impiegato nella storia clinica dei pazienti affetti da SCCHN. Al fine di evitare referti "falsamente negativi" semplicemente dovuti ad un pregresso trattamento radiante, si raccomanda l'impiego del REFLEX-TEST sul PDL-1, ossia, laddove se ne

abbia la possibilità, valutare il PDL-1 CPS ab initio, sulla prima biopsia/campione operatorio. Avere un referto IHC ed uno status di PDL-1 disponibile già in archivio potrebbe altresì accelerare l'inizio di un'eventuale trattamento con Pembrolizumab di prima linea laddove ve ne sia la necessità.

I carcinomi del rinofaringe e delle ghiandole salivari, essendo entità estremamente complesse e distinte dal resto dei tumori del distretto cervico-cefalico, presentano anche trattamenti differenti.

I carcinomi del rinofaringe (indifferenziati o squamosi) si giovano di un trattamento con RT esclusiva negli stadi iniziali della malattia (stadio I). Dallo stadio II (infiltrazione della fascia faringo-basilare) in poi, sempre nell'ambito della malattia localmente avanzata (fino a T4N3M0) l'approccio terapeutico consiste nella somministrazione di CT+ RT concomitante oppure di chemioterapia di induzione seguita da CT/RT concomitante. Il chemioterapico impiegato in concomitanza alla radioterapia è il cisplatino (possibilmente alla dose di 100 mg/m<sup>2</sup>). La CT di induzione può avvalersi di schemi includenti il cisplatino associato a fluoropirimidine e taxani. La chemioterapia d'induzione rappresenta al momento lo standard in carcinomi del rinofaringe localmente avanzati dallo stadio T3 o dall'N2 in poi.

La terapia della malattia ricorrente/metastatica si avvale di schemi chemioterapici contenenti platino, dei quali il più efficace è la "doppietta" cisplatino-gemcitabina.

I dati pubblicati di recente ed esposti all'ultima Consensus Conference (ASCO 2021) sono a favore dell'immunoterapia di I linea in pazienti con malattia platinum refractory, ma tal metodica non rappresenta ancora lo standard.

Infine, l'impiego della capecitabina "di mantenimento" in pazienti sottoposti a chemio-radioterapia standard di I linea, presentanti elevati livelli serici di EBV DNA al termine del trattamento ha trovato conferma in Studi Clinici recenti e verosimilmente tale procedura sarà a breve registrata nell'armamentario terapeutico a nostra disposizione.

Dati recenti relativi ad un trial di fase III pubblicato nel 2020 su JAMA Oncology, raccomandano l'impiego della Radioterapia di "consolidamento" su T e su N anche in pazienti che esordiscono con malattia metastatica e che vengono sottoposti a chemioterapia up-front, a patto che questi ultimi abbiano ottenuto dopo i primi 3 cicli una RC oppure una RP.

I carcinomi delle ghiandole salivari presentano diversi istotipi, i più frequenti dei quali sono il carcinoma muco epidermoide, il carcinoma adenoideo cistico e molti tipi differenti di adenocarcinoma. Inoltre, nelle ghiandole salivari si possono generare altri tipi di tumori come, i carcinomi a cellule squamose, carcinomi indifferenziati, carcinoma anaplastico a piccole cellule.

Trattasi di tumori poco responsivi alla chemioterapia ed alla radioterapia, per cui il “cornerstone” del loro trattamento è rappresentato dalla chirurgia, anche nei casi particolarmente avanzati. Le correnti linee guida promuovono in casi permissivi anche la metastasectomia (specie per lesioni polmonari) assieme alla chirurgia del T e dell’N. Trattandosi di tumori poco o per nulla responsivi alla chemioterapia, per cui sono attualmente in corso studi clinici aventi lo scopo di valutare l’efficacia della targeted therapy e di terapie sistemiche alternative. Fino a poco tempo fa, l’unica terapia sistemica alternativa alla chemio, approvata e rimborsabile è rappresentata dagli anti androgeni nei carcinomi duttali delle ghiandole salivari che iper-esprimono i recettori per androgeni. Attualmente, il Lenvatinib, un multikinases inhibitor, ha raggiunto in uno studio di fase II, il cui disegno statistico prevedeva due step (test a due fasi minmax di Simon) di arruolamento, un tasso di risposte obiettive (ORR) del 15.6%, significativamente superiore a quello storico, ottenuto dalla chemioterapia a base di platino. Pertanto, le Autorità regolatorie hanno approvato e rimborsato Lenvatinib per il trattamento di pazienti con diagnosi di carcinoma adenoideo cistico in fase avanzata in prima od in seconda linea.

Laddove invece ci sia la necessità di impiegare la chemioterapia, i risultati di un recente trial di fase II hanno sottolineato che il regime più attivo risulta essere l’associazione del cisplatino trisettimanale (80 mg/m<sup>2</sup>) e la Epirubicina (80 mg/m<sup>2</sup> trisettimanale) e pertanto suddetto schema dovrebbe essere preferito al ben più noto CBDCA (AUC 5) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> q21).

Un cenno a parte meritano gli adenocarcinomi duttali iper-esprimenti i recettori degli androgeni, i quali beneficiano di ormonoterapia con analogo LHRH mensile (leuprorelina acetato) associato o meno ad un’antiandrogeno ad azione periferica (Bicalutanmide). Di recente le Autorità regolatorie Europee ed Italiane (EMA ed AIFA) hanno approvato anche l’impiego della combinazione Docetaxel-Herceptin nei pazienti affetti da carcinomi duttali in fase avanzata iper-esprimenti HER-2 all’IHC (HER2 3+). Tale schema è somministrabile con nota 648.

Discorso analogo meritano i cosiddetti MASC (adenocarcinoma analogo secretivo mammario) che relativamente spesso presentano la fusione NTRK, anomalia genica che si traduce nella produzione di una chinasi chimerica costitutivamente attiva in grado di “spingere” le cellule tumorali costantemente a ciclare ed a replicarsi. Recentemente l’AIFA ha approvato per pazienti con tumore solido presentante la fusione NTRK (rilevata in prima istanza con IHC ed indi con test molecolare) l’impiego degli inibitori selettivi, ossia Larotrectinib ed Entrectinib. Quest’ultimo farmaco è definito agnostico ossia un farmaco la cui indicazione terapeutica non tiene conto del tipo di tumore ma solo della mutazione genica driver. Tale anomalia genica è presente in una alta percentuale di MASC (quasi 70%), mentre è estremamente rara in altri tumori solidi (2%).

### Screening infettivologico pre-terapia oncologica

Prima di sottoporre il paziente a trattamenti antineoplastici, siano essi chemioterapici, immunoterapici o con terapie a bersaglio molecolare specifico, è buona norma ed altamente consigliato espletare una sorta di valutazione infettivologica pre-terapia.

Suddetta valutazione si avvale al momento essenzialmente di esami bioumorali ed è volta ad inquadrare pazienti portatori di infezioni croniche attive o non che potrebbero inficiare l'esito della terapia oncologica.

E' assolutamente mandatorio, a nostro avviso in pazienti affetti da tumori del distretto testa collo indirizzati a chemio, immunoterapia e/o terapia a bersaglio molecolare specifico (targeted therapy) dosare antigeni/anticorpi indicativi di infezioni sostenute da virus epatitici maggiori. Il panel bioumorale consigliato in suddetti pazienti è riportato nella Tabella 2.

**Tabella 3.** Screening infettivologico per virus epatitici maggiori.

| Tipo d'Infezione | Test consigliato |
|------------------|------------------|
| <b>EPATITE B</b> | HBSAg            |
|                  | HBSAb            |
|                  | HBcAb            |
|                  | HBV DNA*         |
| <b>EPATITE C</b> | HCVAb            |
|                  | HCV RNA**        |

*\*solo se HBSAg positivo o HBcAb positivo*

*\*\* solo se HCVAb positivo*

Nel caso in cui venga riscontrata Epatite B o C cronica in fase attiva, è assolutamente mandatorio indirizzare il paziente dallo Specialista Infettivologo affinché quest'ultimo imposti una terapia anti virale /anti-retrovirale idonea, prima che il paziente inizi il trattamento oncologico.

Aldilà delle infezioni da virus epatitici maggiori, è necessario anche escludere altre forme infettive in grado di riacutizzarsi con frequenza in pazienti in trattamento con farmaci antineoplastici. In tal senso è opportuno escludere l'infezione Tuberculare e l'unico test adeguato, anche se non sempre disponibile in tutti i Centri Ospedalieri è il QUANTIFERON Test.

Discorso a parte meritano le vaccinazioni consigliate in pazienti oncologici in vista di qualsivoglia trattamento antineoplastico. Esistono infatti evidenze scientifiche a supporto dello stato di immunosoppressione generale e cronico tipico del paziente affetto da neoplasia maligna. Tale stato di immunosoppressione è variabile in base all'estensione del tumore, all'età ed alle comorbidità del paziente. La Tabella 4 indica alcune delle vaccinazioni fortemente consigliate nel paziente affetto da tumore del distretto cervico-cefalico.

**Tabella 4.** Vaccinazioni consigliate nel paziente affetto da tumore maligno del distretto cervico-cefalico indirizzato a terapia antineoplastica.

| <b>Tipo Vaccinazione</b> | <b>Raccomandazione</b> | <b>Timing</b>  |
|--------------------------|------------------------|--|
| Anti Sars Co V2          | CONSIGLIATO            | A distanza di 72 h dal trattamento oncologico  |
| Anti Influenzale         | CONSIGLIATO            | All'inizio della stagione influenzale, indipendentemente dalla somministrazione della terapia oncologica   |
| Anti Herpes Zoster       | CONSIGLIATO            | Il vaccino Ricombinante anti Zooster Virus (prima dose) può essere somministrato prima dell'inizio della terapia antitumorale, preferibilmente 2-3 settimane prima.<br><br>Se questo non risultasse possibile, il vaccino RZV può essere somministrato indipendentemente dal momento della somministrazione della terapia oncologica |

|                  |             |  |
|------------------|-------------|--|
| Anti Pneumococco | CONSIGLIATO | <p>va somministrata una dose di vaccino pneumococcico coniugato (PCV)</p> <p>seguita, dopo 2 mesi, da una dose di vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV); viene somministrata una sola volta nella vita</p> |
|------------------|-------------|--|

## PERCORSO TERAPEUTICO PER SEDE DI MALATTIA

### 1) CAVO ORALE

I fattori di rischio più importanti sono il consumo di alcol e il tabagismo, insieme ai microtraumi da malformazioni dentarie. Le neoplasie insorgono frequentemente su lesioni precancerose preesistenti (leucoplachie, eritroplasie, lichen, fibrosi). Il 5% circa dei carcinomi del cavo orale è HPV correlato.

La chirurgia e la RT sono le due modalità di trattamento principali, usate in alternativa o in associazione. La decisione terapeutica dipende da molti fattori correlati allo stadio (T, N, M) e alle caratteristiche del paziente (comorbidità, stato sociale, scelte personali). L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere un'exeresi radicale (R0), riservando ad altre terapie un eventuale ruolo di salvataggio.

Negli stadi iniziali (T1, T2) la chirurgia radicale, associata a svuotamento linfonodale laterocervicale dei livelli I-III (anche IV livello per i tumori della porzione posteriore del corpo linguale) monolaterale o bilaterale (in base alla sede della lesione) è il trattamento di elezione. Solo nel caso di T1 e T2 "favorevoli" (diametro massimo <3cm, componente infiltrante <1cm e spessore di T <4mm) può essere preso in considerazione un trattamento RT alternativo alla chirurgia; il trattamento adiuvante RT è contemplato nei tumori T2 "sfavorevoli" (diametro massimo >3cm, componente infiltrante >1cm e spessore di T ≥4mm), ed inoltre, la radioterapia adiuvante è indicata in caso d'interessamento dei linfonodi regionali e/o presenza di fattori sfavorevoli, quali: 1) *grading* elevato, 2) invasione perineurale, 3) embolismo endovasale. Il trattamento adiuvante concomitante RT/CT è indicato in presenza di margini chirurgici positivi (R1 e/o 2) e/o interessamento extracapsulare dei linfonodi regionali asportati (fattori di rischio maggiori). Nei casi di T avanzato

operabile (T3, T4) la chirurgia resta il trattamento di elezione, seguita da RT con o senza CT concomitante a seconda dei fattori di rischio. Nelle neoplasie localmente avanzate (T3, T4) non operabili, il trattamento concomitante CT/RT a base di platino viene considerato l'opzione *standard*, e nei pazienti giudicati "unfit" a tal terapia, esso può essere sostituito dalla RT esclusiva o associata al CBDCA od al cetuximab.

Il trattamento del collo N0 deve tenere conto di fattori legati al T primitivo (sede, profondità di invasione < o > di 3-4 mm), al paziente (accesso al follow-up) e alla modalità di trattamento scelta per il T primitivo. La tecnica del linfonodo sentinella, da alcuni considerata utile per personalizzare l'estensione di una *neck dissection* (ND) profilattica, non è ancora standardizzata e deve essere considerata sperimentale.

Nei casi N+ è necessaria una ND che comprenda i livelli dal I al V (evitabile quest'ultimo se le metastasi non coinvolgono i livelli III e IV). Se il T è operabile in monoblocco con N può essere utilizzata la chirurgia (*radical ND* eventualmente modificata), seguita da RT esclusiva o CT/RT.

## 2) OROFARINGE

Fattori di rischio riconosciuti sono: abitudine all'alcol, tabagismo ed infezione da HPV; la determinazione dell'HPV è indicata a fini prognostici e quale predittore positivo di risposta alla RT e CT.

La chirurgia e la RT vengono impiegate in alternativa o in associazione, ed eventualmente integrate alla Chemioterapia (CT).

Per le lesioni più piccole (T1-2) sono possibili interventi chirurgici conservativi, per via transorale o, nelle sedi profonde (base lingua), per via faringotomica; nel caso di neoplasie in stadio avanzato gli interventi possono portare a sequele funzionali che dipendono dalla sede del T. Nelle lesioni a sede laterale (loggia tonsillare, ponte amigdaloglossa), le demolizioni devono prevedere accessi transmandibolari e fasi ricostruttive talvolta complesse, con possibili sequele estetiche e funzionali su masticazione e deglutizione. Nelle sedi posteriori mediane (base lingua, vallecule glossoepiglottiche) il frequente coinvolgimento di strutture laringee può comportare interventi di laringectomia parziale, subtotale o totale, con conseguenti disturbi della funzione deglutitoria e fonatoria. Nella maggior parte dei casi si rende necessaria la ND, monolaterale nelle lesioni laterali e bilaterale nelle lesioni mediane. Potrà essere presa in considerazione, sulla base della disponibilità strumentale e delle curve di apprendimento, la chirurgia robotica transorale (TORS), che ha

dimostrato in diversi studi buoni risultati in termini di rispetto della funzione, controllo della malattia e rimodulazione dei trattamenti integrati adiuvanti.

Nei T1-T2 può essere presa in considerazione la RT esclusiva, che rappresenta la terapia di elezione nei tumori della parete posteriore, per evitare conseguenze funzionali. Negli stadi localmente avanzati (T3 o T4 e/o N+), la radicalità chirurgica si ottiene attraverso interventi demolitivi, pertanto non è indicata come prima opzione, mentre la RT associata alla CT con regimi terapeutici a base di platino (o al cetuximab per i pazienti con basso PS, ridotta funzionalità renale e/o >70 anni), rappresenta il trattamento di scelta, in quanto consente la preservazione d'organo ed anche perché in studi clinici ha dimostrato pari efficacia rispetto alla chirurgia radicale seguita da chemioradioterapia adiuvante. La RT post-operatoria è indicata nei casi di alto rischio di ricaduta dopo l'intervento, quali: 1) interessamento dei linfonodi regionali, 2) grading elevato, 3) invasione perineurale, 4) embolismo endovasale (fattori di rischio minori). La chemio-radioterapia rappresenta invece l'opzione di scelta in presenza di almeno uno dei fattori di rischio maggiori (margini di resezione infiltrati e/o metastasi linfonodali extracapsulari). Le ultime linee guida separano nettamente i tumori HPV correlati (sulla base dello status della proteina P16) da quelli non correlati, proponendo, a parità di parametri T, N ed M, un down-staging dei primi, considerandoli a prognosi decisamente migliore dei secondi. Dal punto di vista terapeutico, le uniche differenze sono rappresentate dagli stadi T1-2N1M0, che nel caso dei tumori HPV correlati (p16+), possono avvalersi della strategia chirurgica (TORS) seguita da RT o chemioterapia-RT, in luogo della Chemio-radioterapia concomitante esclusiva.

### 3) IPOFARINGE

Esiste una correlazione chiara tra l'insorgenza dei tumori dell'ipofaringe e l'abuso di alcol e tabacco. Per quanto riguarda il trattamento delle lesioni in stadio iniziali (stadio I, II), i risultati ottenuti con la chirurgia (*open* o endoscopico laser) associata a linfadenectomia regionale (trattamento del collo) o con la RT sono sovrapponibili; in alcuni casi la RT (in particolare IMRT) è preferibile per il minore impatto funzionale. Nei T2-3 o in caso di N+ in prima istanza è ipotizzabile avviare un trattamento sistemico seguito da chirurgia o radio-chemioterapia. Gli stadi più avanzati (III e IV) operabili sono trattati con chirurgia radicale (in genere faringolaringectomia totale), associata a linfadenectomia regionale, seguita da RT, con o senza CT, in base alla presenza dei fattori di rischio "maggiori" (metastasi extracapsulari linfonodi regionali, margini chirurgici interessati). La RT/CT concomitanti possono avere un ruolo in termini di conservazione d'organo, con probabilità di controllo locale e sopravvivenza sovrapponibili alla chirurgia; pertanto



dovrebbero essere prese in considerazione come prima opzione. In tal sottosede, l'indicazione alla chemioradioterapia od all'induzione seguita da chemioradioterapia si propone dallo stadio T2 "laryngectomy requiring" in poi, dal momento che l'alternativa è rappresentata da un intervento molto demolitivo, quale la faringolaringectomia totale con apposizione di tracheostomia permanente.

I pazienti con neoplasie non operabili sono candidati a trattamento RT/CT concomitante con platino-derivati o cetuximab in caso di basso PS e/o disfunzione renale e/o di età avanzata (>70 anni) e/o ipoacusia severa.

#### 4. LARINGE

I trattamenti dei tumori della regione laringo-ipofaringea si prefiggono di conservare, per quanto possibile, la funzione fonatoria attraverso l'impiego di trattamenti conservativi. Per quanto riguarda il trattamento, in linea generale le lesioni in stadio iniziale (stadio I e II) possono essere trattate con chirurgia o RT; negli stadi avanzati la chirurgia prevede la laringectomia totale e la CT/RT può rappresentare un'alternativa per la preservazione d'organo, con l'eccezione dei casi di invasione massiva della cartilagine tiroidea e della base della lingua >1 cm in cui la chirurgia demolitiva rappresenta il trattamento di scelta. In molti casi vi è indicazione, in presenza di fattori di rischio, alla RT postoperatoria.

- **Laringe sopraglottica:** le lesioni in stadio I e II possono essere trattate con chirurgia conservativa (endoscopica o open) o con la RT esclusiva, con risultati sovrapponibili. La chirurgia laser è preferibile in relazione alla migliore preservazione d'organo e le minori complicazioni (edema, necessità di tracheostomia, disfagia, condronecrosi, reazioni cutanee, fistole faringo-cutanee, laringectomia di salvataggio). Nei T3/4, N0-/± il trattamento di scelta è la chemio-radioterapia concomitante, dal momento che essa risulta, in studi clinici, egualmente efficace alla chirurgia radicale seguita da RT/chemio.RT, ma con meno sequele funzionali e psicologiche. In caso di malattie non operabili per patologie concomitanti o non resecabili (T4b), o in caso di rifiuto del paziente, la CT/RT o la RT restano l'unica possibilità di terapia. Nei pazienti candidabili a chirurgia conservativa, ma in cui è preventivabile un successivo trattamento CT/RT adiuvante, si dovrebbe considerare una strategia di preservazione d'organo per il rischio di sequele funzionali tardive post-operatorie. In linea generale, data la ricchezza di plessi linfatici e vascolari in tal sede, il trattamento chemioradiante (concomitante preferito ma anche in alternativa sequenziale) riveste un ruolo molto importante, riservando la chirurgia agli stadi early (I e II) o a quelli avanzati con massiva infiltrazione della cartilagine laringea.

- **Laringe glottica:** la RT esclusiva e la chirurgia laser ottengono gli stessi risultati nei T1. La corpectomia endoscopica laser CO<sub>2</sub> è impiegata nel controllo locale di malattia negli stadi I e II; la RT è preferibile quando vi è interessamento della commessura anteriore o della laringe sottoglottica. Il margine di exeresi chirurgica accettato è di 1 mm, mentre nel caso di margini positivi è sempre indicato un secondo trattamento, RT o meglio chirurgia (allargamento escissione). Nei tumori avanzati (T3, T4), l'opzione chirurgica seguita da radio o radiochemioterapia (in caso di metastasi linfonodali extracapsulari, margini interessati) è equivalente in termini di efficacia al trattamento chemioradiante concomitante, tuttavia, se il paziente desidera preservare la laringe, è indicata una strategia di preservazione d'organo, ricorrendo alla CT/RT, limitando così il ruolo della chirurgia al trattamento delle eventuali progressioni o recidive. Anche in questi casi il cetuximab, a scopo radiosensibilizzante, può sostituire i platino-derivati in caso di PS scaduto, di età avanzata o di controindicazioni alla chemioterapia.
- **Laringe sottoglottica:** la RT è indicata negli stadi I e II, mentre negli stadi avanzati è indicato il trattamento chirurgico seguito da RT postoperatoria. Nei tumori da T3 N0/N+ in poi, può essere utilizzata una strategia di preservazione d'organo con CT/RT concomitante o sequenziale.

## 5. RINOFARINGE

I tumori del rinofaringe rappresentano un'entità peculiare nell'ambito delle neoplasie cervicofacciali, e sono caratterizzati da precoce e spiccata tendenza all'invasività locale, diffusione ai linfonodi regionali e a distanza, ma tuttavia anche da elevata chemio e radiosensibilità. Gli istotipi principali sono i carcinomi indifferenziati (rappresentano una variante dei tumori squamosi a basso grado di differenziazione e sono quasi sempre associati all'infezione da Epstein Barr virus, EBV) ed i carcinomi squamosi, scarsamente o ben differenziati (cheratinizzanti)

Le dimensioni del tumore e l'interessamento linfonodale, così come i livelli plasmatici di DNA virale di EBV, rappresentano i principali fattori prognostici. Nella stadiazione riveste un ruolo importante la PET/TC con 18 FDG, per lo studio dell'estensione locale e delle eventuali localizzazioni a distanza. La ricerca dell'EBV nelle cellule tumorali può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altre neoplasie; inoltre, la determinazione dell'EBV-DNA plasmatico può rappresentare un importante indicatore prognostico in corso di terapia, nonché probabile marker di ripresa di malattia durante il follow-up.

La RT, in particolare la IMRT, rappresenta il cardine del trattamento, con finalità curative in tutti gli stadi di patologia non metastatici. Nello stadio I è indicata la RT esclusiva. È possibile valutare

indicazione e fattibilità della brachiterapia per i tumori di piccole dimensioni o nelle recidive, tuttavia tale metodica non è ritenuta standard e pertanto eseguibile solo nell'ambito di sperimentazioni controllate. Dallo stadio II in poi, l'opzione di scelta è la chemio-radioterapia concomitante. La CT d'induzione è un'opzione alternativa alla chemio-radioterapia concomitante, in quanto dotata di un minor livello di evidenza, e pertanto, da impiegare in situazioni altamente selezionate. In caso di recidiva di malattia loco-regionale, le linee guida prevedono l'accurata valutazione del caso considerando in prima istanza l'opzione chirurgica, specialmente in caso di unica sede di malattia a carico dei linfonodi locoregionali. La chirurgia della recidiva sul T è molto complessa e da prendere in considerazione nei casi di malattia piccola rT1-2 ed in Centri con elevato expertise in trattamenti di nasofaringectomia. L'alternativa in ordine gerarchico è la re-irradiazione. Indi, nei casi non rioperabili e non re-irradiabili, lo standard è la chemioterapia. Lo schema maggiormente efficace è l'associazione del cisplatino e della gemcitabina, schemi alternativi sono cisplatino-fluorouracile e platino-taxani.

Da tener presente il sottogruppo di pazienti in Progressione entro 6 mesi dalla chemioradioterapia (platinum based), in quanto purtroppo da considerare categoria a prognosi severa e che dovrebbero essere, laddove possibile, trattati o con check-point inhibitors o con monochemioterapia (Gemcitabina, paclitaxel, antracicline o fluorofolati). In tal categoria di pazienti, al momento trova indicazione il Nivolumab per "estensione di indicazione" (Studio CheckMate 124)

## **6. CAVITÀ NASALI E SENI PARANASALI**

Rientrano in questa categoria neoplasie molto eterogenee per istotipo e sede, a partenza da fosse nasali, seno mascellare, seno etmoidale, seno sfenoidale e frontale; è nota per tali neoplasie un'associazione con esposizioni professionali (cromo, nichel, legno, cuoio). Tra gli istotipi sono inclusi il carcinoma squamocellulare, linfoepiteliale, indifferenziato, mucoepidermoide, adenocarcinomi vari (intestinal-type), ed i carcinomi neuroendocrini. L'interessamento linfonodale è raro così come la presenza di metastasi a distanza; tali neoplasie tendono maggiormente all'invasività loco-regionale.

La chirurgia rappresenta il cardine del trattamento ed attualmente all'approccio tradizionale transcranico si stanno affiancando tecniche endoscopiche tendenti a ridurre la morbilità operatoria a prezzo di una radicalità oncologica conservata. Nei pazienti inoperabili per comorbidità e nei casi non resecabili, la RT è una valida alternativa, essendo in grado di ottenere un'efficacia comparabile, ma comunque inferiore alla chirurgia. Recente è l'introduzione dell'adroterapia (terapia con adroni, ossia protoni e ioni-carbonio) che potrebbe trovare indicazione in alcuni istotipi comunemente

resistenti alla radioterapia tradizionale. I due principali vantaggi dell'adroterapia rispetto alla radioterapia convenzionale sono la più vantaggiosa distribuzione di dose rispetto ai trattamenti con fotoni (con maggiore preservazione degli organi critici in particolare delle strutture intracraniche), ed il vantaggio radiobiologico (maggiormente efficace nei tumori radio-resistenti quali quelli originati dalle ghiandole salivari). Da valutare infine, in casi selezionati, il potenziale apporto della CT, specie se somministrata in concomitanza alla RT, che nel caso dei tumori dei seni paranasali, va sempre presa in considerazione nell'istotipo squamoso e/o indifferenziato. Per quanto concerne i fattori di rischio per la RT post-operatoria, si applicano gli stessi principi validi anche per le altre sedi del distretto testa-collo. Nel caso delle neoplasie etmoidali, la RT è sempre indicata dopo la chirurgia in virtù di un rischio di recidiva locale particolarmente alto e del fatto che la radicalità oncologica in tal sede è molto difficile da ottenere. Spesso i tumori dei seni paranasali si presentano alla diagnosi privi di metastasi linfonodali ed a distanza, fatta eccezione per le istologie più aggressive (carcinomi sinonasali indifferenziati ed istologie a differenziazione neuroendocrina). Nei rari casi con linfonodi regionali interessati, il trattamento chirurgico del collo è mandatorio, ed esso è eventualmente seguito da RT adiuvante.

Va tenuto in considerazione tuttavia che l'indicazione alla chemio-Radioterapia adiuvante in pazienti presentanti fattori prognostici sfavorevoli "maggiori" (infiltrazione margini di resezione e/o rottura capsula linfonodale) non è così lineare in tal categoria di tumori, in quanto pazienti con diagnosi di tumori dei seni paranasali/cavità nasali non erano presenti negli Studi Clinici cui si fa riferimento allorché tale indicazione è stata data. Pertanto, la decisione se associare o meno la chemio alla radioterapia nel setting adiuvante spetta al clinico e va sempre giustificata.

In linea generale, per le neoplasie early stage (T1, T2) la terapia chirurgica è l'opzione di prima scelta, associata alla RT post-operatoria in base ai classici fattori di rischio, descritti precedentemente. Nei tumori localmente avanzati (T3-T4a) è indicata in prima istanza la resezione chirurgica o se il paziente è giudicato inoperabile, la chemio-radioterapia. Nei pazienti con malattia "unresectable" (T4b) la radio-chemioterapia rappresenta l'opzione di scelta.

## **7. GHIANDOLE SALIVARI**

I tumori maligni delle ghiandole salivari rappresentano il 3% delle neoplasie del distretto cervico-facciale e possono originare da ciascuna delle seguenti ghiandole salivari maggiori, parotide, sottolinguale e sottomandibolare oppure dalle ghiandole salivari minori, site nel contesto della mucosa del palato duro. Essi sono caratterizzati da spiccata eterogeneità istologica e prognostica, con diversi istotipi dotati di elevata aggressività biologica, tra questi, i più frequenti sono:

adenoideo-cistico di alto grado, muco epidermoide di alto grado, duttale di alto grado, carcinoma ex adenoma pleomorfo invasivo, squamocellulare, adenocarcinoma NAS, carcinoma a piccole cellule, linfoepiteliale e sarcomatoide. I fattori prognostici principali sono: lo stadio, l'istotipo, il grado di differenziazione e la sede d'insorgenza. L'incidenza di metastasi linfonodali alla diagnosi è del 25% circa, mentre le metastasi a distanza sono rare all'esordio della patologia, con insorgenza negli anni successivi con frequenze variabili a seconda dell'istotipo e dello stadio iniziale del tumore. La sede più frequentemente interessata è la parotide, seguita dalle ghiandole sottomandibolari e, infine, dalle ghiandole salivari minori.

Il trattamento di prima scelta è la chirurgia. Nei T1-T2 è indicata una parotidectomia esofaciale o totale con preservazione del VII. Nei tumori ad alto grado o profondi è indicata una parotidectomia totale con risparmio del nervo facciale, tranne nei casi con infiltrazione macroscopica dello stesso. Possono essere necessarie resezioni ossee (osso temporale, mandibola). Una ND (nodes dissection) selettiva o un trattamento RT va eseguito in caso di tumori ad alto grado o con diametro  $\geq 4$  cm. La RT post-operatoria trova indicazione in caso di chirurgia non radicale (margini R1 o R2), tumori T3-T4, infiltrazione ossea o connettivale, diffusione perineurale, metastasi linfonodali, rottura capsulare, exeresi di recidiva locale dopo pregressa chirurgia. I tumori T1-T2 a istotipo favorevole sono trattati con la sola chirurgia. Nel carcinoma adenoideo-cistico è raccomandata la RT post-operatoria indipendentemente dallo stadio. La RT esclusiva può essere indicata in caso di lesioni non resecabili o, a scopo palliativo, in caso di metastasi a distanza sintomatiche (esempio, ossee).

In caso di malattia recidivata o comparsa di metastasi vanno prese ancora in considerazione la chirurgia e la RT. Per le situazioni non suscettibili di trattamento chirurgico o RT, andrebbe utilizzata la CT solo in caso di franca progressione o nei pazienti sintomatici, data la scarsa sensibilità alla chemioterapia mostrata da pressochè tutti gli istotipi. I carcinomi duttali delle ghiandole salivari, che iper-esprimono i recettori per gli androgeni, possono avvalersi di terapia medica con androgeno-inibitori. I carcinomi adenoideo-cistici invece possono beneficiare in prima (pazienti chemio-naive) o seconda linea (dopo una prima linea di chemioterapia) di Lenvatinib alla dose di 24 mg/die per os.

La terapia sistemica va riservata ai casi recidivati non operabili e/o a quelli metastatici, laddove non è possibile espletare metastasectomie multiple. Gli schemi di 1 scelta sono quelli contenenti i taxani e le antracicline. Esempi sono il Carboplatino-Paclitaxel, il CEP (ciclofosfamide, platino ed epirubicina) e lo schema Platino-Epirubicina. Nel caso del carcinoma Adenoideo Cistico l'iter preferenziale da rispettare è il seguente: 1) valutare il LENVATINIB, 2) in alternativa schemi

contenenti antracicline, 3) in ultima analisi CBDCA-Taxol (in base ai risultati di un recente fase II tale schema si è dimostrato meno attivo di quelli contenenti antracicline).

I Carcinomi duttali delle ghiandole salivari, se esprimenti ormoni Androgeni all'IHC, andrebbero trattati con Analoghi dell'LH-RT (leuprorelina acetato) od in alternativa, laddove è presente una malattia particolarmente aggressiva (tempo di raddoppiamento < 6 mesi), ad elevato tumor burden e/o con metastasi viscerali multiple, con CBDCA-Taxolo. L'associazione Herceptin-Docetaxel è da prendere in considerazione in I linea od in linee successive in pazienti con Carcinomi Duttali iper-esprimenti HER2.

Si sta valutando l'opportunità di sostituire in 1 linea la Leuprorelina acetato con l'Abiraterone (i risultati in tal senso sono molto incoraggianti).

## **8. METASTASI LINFONODALI DA TUMORE PRIMITIVO IGNOTO (UPT)**

In generale il primo approccio, constatata la presenza di metastasi laterocervicali, è la ricerca del tumore primitivo, tramite un approccio clinico, esami endoscopici del rino-oro-ipo faringe e della laringe con biopsia rinofaringea ed eventuale tonsillectomia, ed infine, indagini strumentali, il cui gold-standard è rappresentato dalla PET/TC con FDG. Qualora il primitivo non venga individuato dopo tali esami, lo step successivo è la biopsia (FNA biopsy) della linfadenopatia interessata, il cui risultato potrebbe indirizzare i successivi esami alla ricerca del primitivo: esame istologico (adenosquamoso-indifferenziato); valutazione dell'HPV ed HBV; Tireoglobulina-calcitonina; PAX8; TTF. È raccomandata da alcuni autori tonsillectomia bilaterale diagnostica.

In linea generale, in caso di metastasi da carcinoma squamoso l'indicazione è per una dissezione del collo (livelli I-V), seguita da RT senza o con CT (in caso di estensione extracapsulare). In caso di carcinoma indifferenziato si procederà a dissezione del collo (livelli I-V) seguita da RT con o senza CT, o in alternativa a CT/RT upfront (in pazienti inoperabili). In caso di adenocarcinoma è indicata la dissezione del collo seguita da RT postoperatoria. Se viene eseguita la dissezione del collo e lo stadio è favorevole (N1 senza estensione extracapsulare) la RT postoperatoria può essere omessa e riservata al trattamento dell'eventuale comparsa del T. In caso di N avanzati, la RT post-operatoria è fortemente consigliata, eventualmente associata a CT (sempre in caso di estensione extracapsulare). L'associazione CT/RT può essere la prima scelta in caso di metastasi di carcinoma indifferenziato.

In base ai dati estrapolati dalla letteratura scientifica, qualora non si riscontri il primitivo, è possibile che esso sia regredito, dopo essere originato a carico dell'asse faringeo (naso-oro-ipo faringe) e laringe. Pertanto, in caso di indicazione alla radioterapia, le suddette sedi andrebbero inserite nel

volume da irradiare, mentre invece il cavo orale non va incluso, se non in presenza di sospetto clinico strumentale. In caso di positività HPV può essere sufficiente irradiare solo l'orofaringe. In caso di positività HBV può essere sufficiente irradiare solo il rinofaringe. Laringe ed ipofaringe sono considerate a basso rischio se il III ed il IV livello non sono coinvolti con PET/TC negativa. Tradizionalmente tutti i livelli omolaterali alla malattia macroscopicamente coinvolta vanno irradiati. In caso di sedi centrali quali rino-oro-ipo faringe e laringe, tenendo conto del rapporto rischio-beneficio, è consigliabile prendere in considerazione l'irradiazione bilaterale, valutando molto attentamente la eventuale tossicità.

## **TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE**

Nei tumori del distretto testa-collo non è raro il riscontro di un mancato controllo locale della patologia, con persistenza o recidiva della stessa. Ove praticabile, è sempre preferibile l'impiego di re-interventi chirurgici e/o radioterapici di "salvataggio". Nel caso in cui le suddette strategie risultino non praticabili si rende necessario l'utilizzo di terapie sistemiche "palliative".

Il trattamento sistemico ad oggi considerato *standard* di prima linea è dato dal pembrolizumab in monoterapia (pazienti con basso tumor burden, masse non sintomatiche, valori di CPS uguali o superiori a 20) o dalla combinazione di pembrolizumab-cisplatino-fluorouracile o in alcuni casi EXTREME O TPEXTREME, a seconda delle condizioni generali del paziente, delle comorbidità e del valore del CPS. In relazione a quest'ultima affermazione va chiarito che vi sono situazioni cliniche in cui il paziente necessita di un veloce debulking, ad esempio in presenza di un elevato tumor burden e/o di una grossa massa sintomatica. In tal caso, se non si ha un referto di PDL-1 d'archivio (REFLEX-Test) oppure se il tempo impiegato per ottenere un PDL-1 test è stimato eccessivo (8° giudizio del clinico), è sicuramente da preferire la combinazione di cisplatino (o carboplatino), 5-fluorouracile/paclitaxel e cetuximab (schema EXTREME/TPEXTREME) o cetuximab+ carboplatino per pazienti anziani o con caratteristiche da non tollerare il cisplatino.

I pazienti cosiddetti platinum-refractory, ossia in progressione entro 6 mesi da terapia a base di derivati del platino dovrebbero essere trattati con nivolumab o pembrolizumab (CPS uguale o superiore a 1, quest'ultimo non rimborsato in Italia).. Successive linee di trattamento sono basate sull'uso di chemioterapici, a scelta del clinico, oppure sull'inserimento in studi clinici. I farmaci maggiormente attivi sono il docetaxel, il paclitaxel, il metotrexate, la gemcitabina e l'associazione cetuximab+paclitaxel (associazione off label) quando in prima linea è stato utilizzato Nivolumab o Pembrolizumab.



Da non trascurare l'apporto dell'elettrochemioterapia, ossia una metodica para-chirurgica in grado di accoppiare l'elettrostimolazione diretta, attraverso infissione di elettrodi ad ago nel tessuto tumorale, con la somministrazione di un chemioterapico (la bleomicina). Il razionale della metodica sta nel fatto che la corrente elettrica che attraversa il tessuto tumorale permeabilizza le membrane delle cellule tumorali, favorendo l'ingresso massivo del chemioterapico. Le attuali indicazioni alla elettrochemioterapia riguardano tuttavia il trattamento palliativo delle lesioni pluri-trattate e resistenti alla radio e chemioterapia.

Il paziente avviato a terapia sistemica viene affidato all'Oncologo, che ne seguirà l'iter terapeutico, disponendo del supporto delle specialità presenti nel GOM, ove necessarie.

In caso di malattia avanzata, resistente ai trattamenti farmacologici, o di grave scadimento delle condizioni generali del paziente tale da non rendere possibili ulteriori trattamenti specifici, sarà cura del GOM provvedere ad allertare il Medico di Medicina Generale e/o le strutture di Cure Palliative territoriali per la presa in carico.

## **SUPPORTO NUTRIZIONALE**

Oramai è sempre più acclarata la necessità imprescindibile di dover ricorrere a supporto nutrizionale nella stragrande maggioranza dei pazienti con diagnosi di tumori del distretto testa-collo, prima di qualsivoglia procedura terapeutica.

Tale necessità si riscontra soprattutto in pazienti con neoplasie in fase non precoce (dal T2 in poi) dato il rischio notevole di malnutrizione che caratterizza il paziente con patologia in fase localmente avanzata e ricorrente/metastatica.

Tale malnutrizione è di solito multifattoriale e solo in parte dipende dalla disfagia associata alla presenza della neoplasia di per sé. Da un punto di vista biologico, è noto il "famoso" shift metabolico da cui sono caratterizzate le cellule tumorali, che riprogrammano il loro metabolismo in modo da "favorire" alcune vie metaboliche invece di altre, come ad esempio la glicolisi anaerobica in luogo della fosforilazione ossidativa pur in condizioni di normale "ossigenazione" (il famoso effetto Warburg). Le cellule tumorali, oltre a consumare grandi quantità di glucosio, necessitano di enormi quantità di aminoacidi ed acidi grassi, oltre che di nucleotidi allo scopo di favorire la continua proliferazione cellulare. Tuttociò conduce il paziente con cancro ad assumere un habitus particolare caratterizzato da accumulo di grasso viscerale ed estrema sarcopenia. Generalmente, le suddette caratteristiche sono tanto più accentuate quanto maggiore è il tumor burden (e quindi lo stato di malnutrizione ed ipercatabolismo).



Tale status di malnutrizione, ipercatabolismo e sarcopenia (spesso strettamente interconnessi) rappresenta un fattore prognostico estremamente sfavorevole.

Pertanto è assolutamente necessario:

- una precoce valutazione (alla visita iniziale) del rischio di malnutrizione (con opportuni questionari)
- una valutazione del grado di malnutrizione (Bioimpedenziometria ed altro)
- un accurato programma nutrizionale da iniziare il più precocemente possibile e da “accoppiare” al trattamento oncologico

## **FOLLOW-UP**

Il follow-up dei pazienti sottoposti a trattamento per tumori testa-collo è necessario per: a) individuare precocemente una recidiva o una ripresa di malattia che consentano ancora un trattamento conservativo; b) identificare precocemente un tumore sincrono (entro 6 mesi dalla precedente diagnosi) o metacrono (dopo 6 mesi dalla precedente diagnosi); c) valutare la risposta al trattamento; d) monitorare e gestire le eventuali complicanze; e) ottimizzare la riabilitazione post-trattamento; f) identificare eventuali metastasi viscerali. Durante il follow-up è importante valutare e tenere sotto controllo gli esiti funzionali, le sequele e le complicanze terapeutiche che possano influire sulla qualità della vita del paziente.

### **Modalità del follow-up**

Il follow-up si basa su:

- anamnesi e valutazione clinica: sono mirati all’acquisizione di informazioni in merito alla comparsa di nuovi segni e/o sintomi. Il carattere permanente o progressivamente ingravescente di tali segni e/o sintomi è sospetto per recidiva. Tipicamente, durante la valutazione clinica si deve ispezionare la sede del tumore primitivo, ricercare edema, fibrosi e micosi eventuali, ricercare un’eventuale seconda sede tumorale del distretto testa-collo, ricercare mediante palpazione eventuali linfadenopatie laterocervicali;
- La registrazione delle eventuali tossicità deve avvenire mediante l’utilizzo di scale di tossicità validate (CTCAE v. 4.0 o RTOG/EORTC). Si raccomanda la raccolta della tossicità relativa a: mucosite, dermatite, disfagia, iposcialia/scialorrea, disgeusia, nausea/vomito, dolore (quest’ultimograduato secondo scale riconosciute, tra cui la più utilizzata e’ la
- SCALA VAS-

- curva del peso: insieme alla comparsa di dolore sono spesso marcatori di recidiva;
- valutazione strumentale ORL con videoendoscopia delle vie aereo-digestive superiori (VADS): consente di esplorare tutti i siti delle vie aero-digestive superiori. A tal fine, l'utilizzo di un fibroscopio flessibile deve essere disponibile per poter essere utilizzato qualora il contesto lo esiga.
- Esami strumentali di radiodiagnostica, quali: la TC massiccio facciale, collo, torace ed addome con e senza mdc, che attualmente risulta la metodica più impiegata, specie nella fase immediatamente successiva al termine del trattamento primario. Per motivi radioprotezionistici, sarebbe utile ripetere la suddetta metodica a cadenza semestrale. La TC dovrebbe sempre essere integrata con la RMN del massiccio facciale e del collo con e senza mdc, che consente uno studio più accurato dei tessuti molli.

### **Frequenza del follow-up**

In generale, il follow-up va effettuato secondo il seguente calendario, sebbene esistano delle variazioni in base alla sottosede del tumore primitivo:

- ogni 2-3 mesi il primo anno
- ogni 3-4 mesi il secondo anno
- ogni 6 mesi tra il terzo ed il quinto anno
- una volta all'anno gli anni successivi.

### **Esami strumentali e valutazioni complementari**

L'utilizzo della PET non è indicato sistematicamente nel follow-up; essa viene richiesta a giudizio degli specialisti quando viene sospettata una recidiva tumorale. Inoltre, nei primi 3 mesi post-trattamento non è ritenuta utile a valutare la sede primitiva a causa dei falsi positivi determinati dall'infiammazione locale, da eventuali infezioni o da osteo-radionecrosi.

Durante il follow-up, si consiglia di effettuare sistematicamente il dosaggio degli ormoni tiroidei ogni 6-12 mesi, in caso di radioterapia in sede cervicale.

Una valutazione periodica e, laddove possibile, una riabilitazione conservativa-protetica dello stato dentario sono raccomandate in particolare per i pazienti sottoposti a radioterapia a livello dei mascellari. Le estrazioni dentarie eseguite in pazienti sottoposti a radioterapia a livello dei mascellari dovrebbero essere eseguite preferenzialmente da un chirurgo maxillo-facciale o da un chirurgo orale esperto in tematiche oncologiche, poiché sono ritenute procedure ad alto rischio di osteonecrosi soprattutto nei primi due anni.

Il supporto nutrizionale di un dietologo può essere indicato soprattutto in pazienti denutriti anche in preparazione al trattamento e nei portatori di gastrostomia percutanea.

Il supporto psicologico-sociale è utile in tutti i pazienti sottoposti a trattamenti per tumore del distretto testa-collo.

## **RIABILITAZIONE**

Le problematiche riabilitative correlate alle neoplasie del distretto testa-collo ed ai trattamenti associati sono causa di limitazione di numerose attività del paziente, intervenendo sulla sfera individuale e sociale e influenzando, dunque, negativamente sulla performance sociale e sulla qualità della vita. Nel progetto riabilitativo individuale, in particolare, bisogna individuare alcune problematiche specifiche:

- problematiche neurologiche centrali e/o periferiche:
  - a) post-chirurgiche, prevalentemente di tipo funzionale e più raramente da danno anatomico;
  - b) post-chemioterapiche, specie la neuropatia periferica sensitivo-motoria;
  - c) post-attiniche: neuropatie sensitivo-motorie nei distretti irradiati. Tale danno è prevalentemente di tipo funzionale (neuroaprassia) e, solo minimamente, di tipo anatomico laddove vi è stata una chirurgia demolitiva o negli esiti post-CT e post-RT.
- il linfedema del capo e del collo, a seguito di linfadenectomia e/o di radioterapia, è causa di limitazione di numerose attività (parlare, mangiare, bere, vedere, respirare) e di alterazione dell'immagine corporea
- problematiche motorie legate a sacrificio di muscoli (m. sternocleidomastoideo ed altri), legate a miopatie da farmaci (cortisonici, chemioterapici, immunoterapia)
- problematiche respiratorie sia legate alla tracheotomia che alla riduzione dell'endurance muscolare
- problematiche di comunicazione orale e di deglutizione che limitano severamente la vita di relazione e che possono portare a perdita di peso rilevante.

Un intervento riabilitativo precoce può restaurare funzioni ed attività più o meno compromesse dalla neoplasia e/o dai trattamenti.

### Riabilitazione logopedica

La riabilitazione logopedica del paziente con tumore del distretto testa-collo si articola in ambiti diversi: quello relativo alla disfagia e agli effetti sull'alimentazione, quello relativo alla disfonia ed agli effetti più o meno gravi sulla produzione vocale, quello relativo alle dislalie ed ai problemi relativi all'articolazione del linguaggio ed, infine, quello relativo alla disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare.

Queste problematiche possono presentarsi sia in pazienti sottoposti a chirurgia che in pazienti sottoposti a RT avendo attuato protocolli di preservazione d'organo.

I pazienti sottoposti a chirurgia del cavo orale o della regione faringo-laringea possono presentare modificazioni anatomiche che compromettono anche gravemente la ripresa dell'alimentazione. La radioterapia, inoltre, può danneggiare la funzionalità dei nervi periferici e favorire la fibrosi nei tessuti irradiati.

L'iter riabilitativo logopedico nel paziente disfagico ha come obiettivo il raggiungimento di una deglutizione funzionale (atto deglutitorio che comporti un tempo di transito orofaringeo inferiore ai 10 secondi, con aspirazione nulla e minimo residuo in bocca e in faringe). Pur non essendo sempre possibile un ritorno ad una deglutizione fisiologica, è possibile garantire al paziente un'alimentazione orale autonoma e sufficiente.

Il piano di trattamento viene stilato, in collaborazione con lo specialista ORL e il servizio di nutrizione, sulla base dell'osservazione clinica e della valutazione strumentale della funzionalità anatomica. Il deficit viene compensato tramite il recupero della motilità, della forza e della coordinazione dei muscoli residui, in abbinamento all'utilizzo di posture facilitanti, di manovre compensatorie e di artifici dietetici. Il sondino naso-gastrico, ove presente, viene mantenuto fino all'acquisizione di una deglutizione funzionale, per consentire un'adeguata alimentazione per tutta la durata del trattamento. Il tempo di recupero è variabile e molto dipendente dall'ampiezza della resezione chirurgica, dal numero delle strutture interessate e da fattori emotivo-relazionali.

In corso di ricovero il paziente viene trattato quotidianamente e seguito durante l'alimentazione. Una volta dimesso è possibile che sia seguito ulteriormente in regime ambulatoriale.

Per quanto riguarda il problema vocale, il grado di gravità varia rispetto alla patologia di partenza e alla strategia chirurgica adottata. Il trattamento riabilitativo ha lo scopo di migliorare la *performance* vocale in modo da migliorare i parametri vocali e la tenuta vocale e attenuare la fatica fonatoria. Il trattamento inizia dopo la chirurgia o in concomitanza del trattamento radioterapico, in un tempo che va dai 7 ai 15 giorni in base all'ampiezza della resezione chirurgica, con cadenza

bisettimanale, per circa 2 o 3 cicli di logopedia (in base alla necessità del paziente). Vengono poi previsti dei controlli periodici e, se necessario, si possono programmare dei brevi cicli di mantenimento. Un discorso a parte è quello che riguarda i pazienti sottoposti a laringectomia totale, che devono apprendere una metodica di fonazione completamente diversa da quella fisiologica. Si illustrano al paziente le diverse possibilità terapeutiche (voce erigmofonica o voce tracheoesofagea) che comportano un differente percorso riabilitativo, con tempi di recupero diversi.

I pazienti sottoposti a chirurgia della mandibola o delle ghiandole salivari maggiori, che vengono poi sottoposti a radioterapia a ridosso dell'articolazione temporo-mandibolare possono presentare problemi nella normale apertura del cavo orale che possono sfociare in trisma serrati della mandibola con compromissione della funzione masticatoria e della perdita dei normali rapporti occlusali. In questo caso, poco dopo l'intervento chirurgico e prima dell'inizio del trattamento RT si istruisce il paziente sull'allenamento con l'utilizzo di uno specifico supporto utile a ripristinare la mobilità mandibolare dopo il trisma e l'ipomobilità. Il dispositivo utilizza il movimento passivo ripetuto per distendere il tessuto connettivo, rafforzare i muscoli indeboliti dalla patologia e rimobilizzare le articolazioni.

Lo stesso discorso vale anche per resezioni a carico della mucosa geniena o della guancia nel suo spessore che possono comportare perdita di sensibilità e motilità della zona, soprattutto a causa degli esiti cicatriziali. Questo comporta spesso un trisma causato da forti retrazioni cicatriziali, che vanno risolte con un allenamento precoce dell'apertura della bocca e dell'abbassamento della mandibola. Questo allenamento va effettuato per tutta la durata della radioterapia ed oltre fino alla stabilizzazione dei miglioramenti raggiunti.

## **CURE PALLIATIVE**

L'attivazione dei percorsi di cure palliative non è riservata esclusivamente ai pazienti in fase terminale. Il sistema della ROC intende seguire il modello della *simultaneous care* con la collaborazione delle 7 ASL. È opportuno che tale attività sia svolta da un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore in collaborazione con i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia. Tali percorsi sono attivabili attraverso la piattaforma ROC.

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente. È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti

territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.

Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.

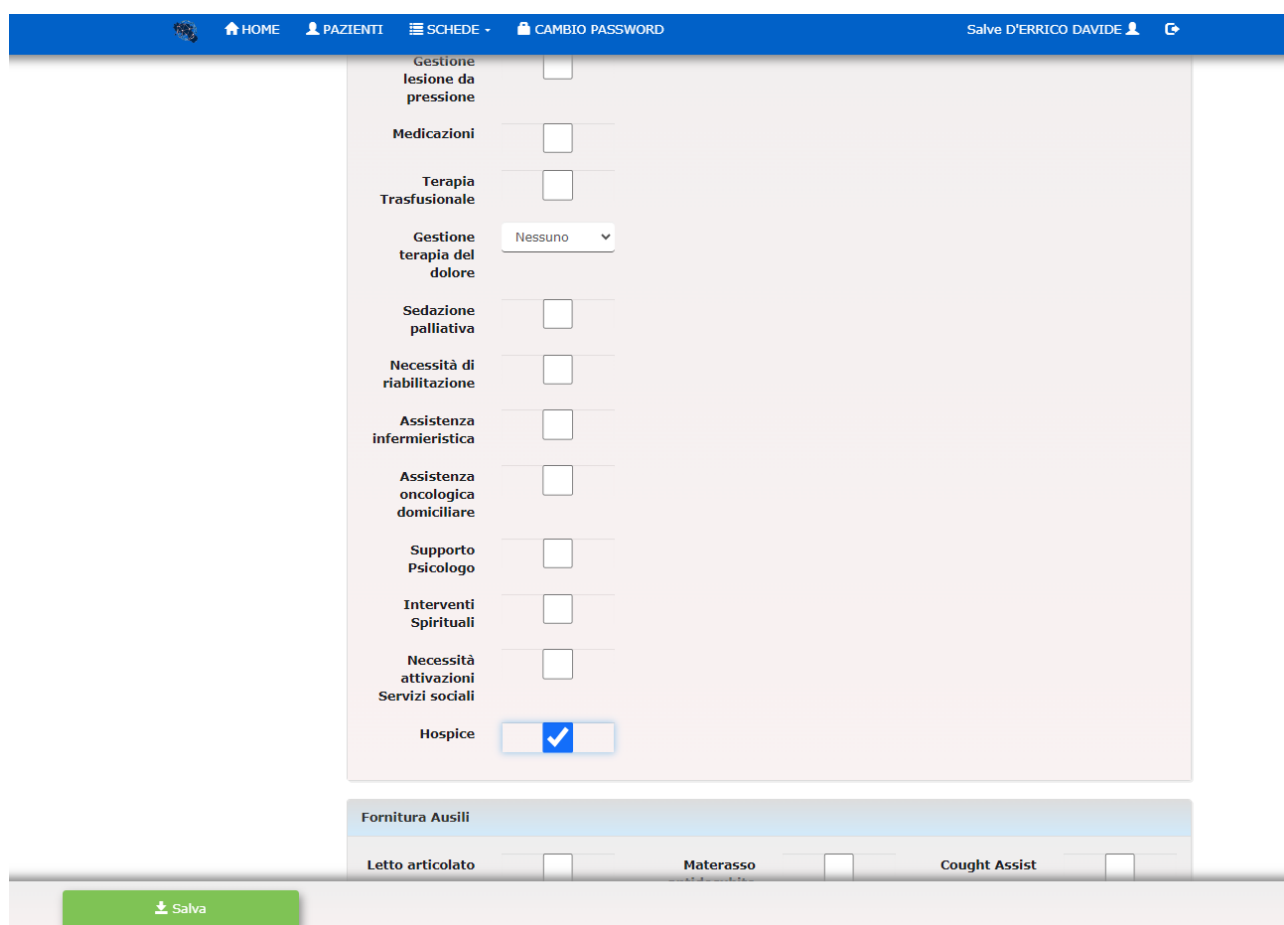
Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale, il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando, attraverso la piattaforma ROC, il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare, disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed Internazionali (ESMO, NCCN).

## Attivazione Hospice - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL.



The screenshot displays the ROC platform interface for hospice activation. The top navigation bar includes links for HOME, PAZIENTI, SCHEDE, and CAMBIO PASSWORD, along with the user name Salve D'ERRICO DAVIDE. The main content area contains a list of services with checkboxes:

- Gestione lesione da pressione
- Medicazioni
- Terapia Trasfusionale
- Gestione terapia del dolore
- Sedazione palliativa
- Necessità di riabilitazione
- Assistenza infermieristica
- Assistenza oncologica domiciliare
- Supporto Psicologo
- Interventi Spirituali
- Necessità attivazioni Servizi sociali
- Hospice

Below this list is a section titled "Fornitura Ausili" (Provision of Aids) with the following items:

- Letto articolato
- Materasso
- Cought Assist

A green "Salva" (Save) button is located at the bottom left of the form.

## **Procedura generale di funzionamento dei GOM**

### **Le attività del GOM**

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (DD n 626 del 29/09/2023 della Regione Campania). I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

### **Percorso diagnostico per alcuni GOM**

Alcuni GOM hanno organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente. La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

### **Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma**

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

### **Primo contatto con il paziente**

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferriranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico



Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

### **Presa in carico del paziente**

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti. Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

### **La riunione multidisciplinare**

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica.

### **Comunicazione al paziente**

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

### **Verbali**

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o

dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

### **Chiusura scheda - piattaforma ROC**

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione degli indicatori richiesti.

**Visita GOM:** si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

**Fine stadiazione:** si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

**Intervento chirurgico:** è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

**Data completamento:** è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

**Tipi di completamento:** bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

**Data di inizio terapia:** la data in cui i pazienti inizia il trattamento

**Data decesso:** la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.

**Deviazioni rispetto alle Linee Guida:** il GOM da indicazione che differisce dalle normali linee guida (es. per età avanzata, comorbilità ecc)

**Fuori Rete Regionale:** il paziente vuole essere seguito extra-regione

## In carico

| Cognome    | Nome              | Data di nascita | Codice Fiscale | Telefono       | E-mail          |
|------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| [Redacted] |                   |                 |                |                |                 |
| N. Scheda  | Data segnalazione | Stato           | Distretto      | Medico di base | Telefono medico |
| [Redacted] |                   |                 |                |                |                 |

- Paziente
- Organi di rete
- Checklist ingresso
- Allegati
- Servizi territoriali
- Chiusura
- Stampa

\* Data visita GOM

\* Data fine stadiazione

Data intervento chirurgico

\* Data completamento

\* Tipo completamento

Data inizio terapia

Data decesso

\* Allegato  Nessun file selezionato

Note

Deviazioni rispetto alle Linee Guida

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

## Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC

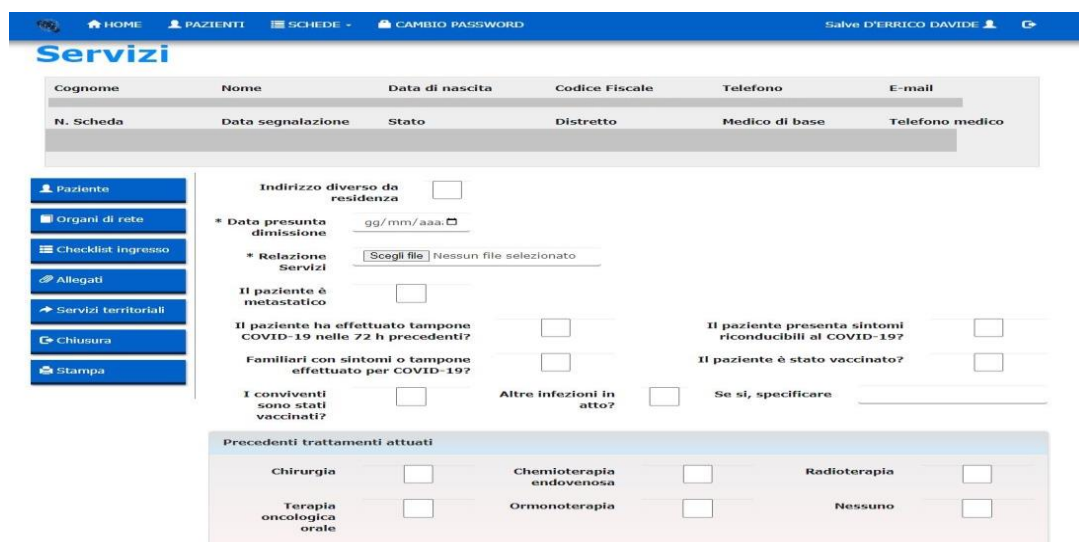
Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in trattamento oncologico che per paziente non più in cura

In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, cough assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore).

Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.



The screenshot shows the 'Servizi' form in the ROC platform. At the top, there is a navigation bar with 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD'. The user 'Salvo D'ERRICO DAVIDE' is logged in. The form is divided into several sections:

- Header:** Fields for Cognome, Nome, Data di nascita, Codice Fiscale, Telefono, and E-mail.
- Second Row:** Fields for N. Scheda, Data segnalazione, Stato, Distretto, Medico di base, and Telefono medico.
- Left Sidebar:** A menu with buttons for 'Paziente', 'Organi di rete', 'Checklist Ingresso', 'Allegati', 'Servizi territoriali', 'Chiusura', and 'Stampa'.
- Main Form:**
  - 'Indirizzo diverso da residenza' with a checkbox.
  - '\* Data presunta dimissione' with a date input field (gg/mm/aaa).
  - '\* Relazione servizi' with a file upload button and the text 'Nessun file selezionato'.
  - 'Il paziente è metastatico' with a checkbox.
  - 'Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti?' with a checkbox.
  - 'Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19?' with a checkbox.
  - 'I conviventi sono stati vaccinati?' with a checkbox.
  - 'Altre infezioni in atto?' with a checkbox and a field for 'Se si, specificare'.
  - 'Il paziente presenta sintomi riconducibili al COVID-19?' with a checkbox.
  - 'Il paziente è stato vaccinato?' with a checkbox.
- Precedenti trattamenti attuati:** A table with checkboxes for:
 

| Precedenti trattamenti attuati |                          |                          |                          |              |                          |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|
| Chirurgia                      | <input type="checkbox"/> | Chemioterapia endovenosa | <input type="checkbox"/> | Radioterapia | <input type="checkbox"/> |
| Terapia oncologica orale       | <input type="checkbox"/> | Ormonoterapia            | <input type="checkbox"/> | Nessuno      | <input type="checkbox"/> |

**Aspettativa di vita (presunta)**

< 10 giorni  < 3 mesi  3- 6 mesi  > 6 mesi

Il paziente è pianamente informato della diagnosi  Il paziente è pianamente informato della prognosi  È presente un caregiver attivo

**Comorbidità (barrare le comorbidità presenti)**

|  |                          |  |                          |
|--|--------------------------|--|--------------------------|
| Cardiopatía organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie            | <input type="checkbox"/> | Cardiopatía ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia                                    | <input type="checkbox"/> |
| Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatía organica ed ischemica | <input type="checkbox"/> | Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: es cuore polmonare cronico, insufficienza renale | <input type="checkbox"/> |
| Iperensione arteriosa  | <input type="checkbox"/> | Accidenti vascolari cerebrali  | <input type="checkbox"/> |
| Diabete Mellito  | <input type="checkbox"/> | Malattie endocrine   | <input type="checkbox"/> |
| Piaghe da decubito   | <input type="checkbox"/> | Malattie epato-biliari   | <input type="checkbox"/> |
| Malattie osteo-articolari  | <input type="checkbox"/> | Malattie gastrointestinali   | <input type="checkbox"/> |
| Parkinsonismi  | <input type="checkbox"/> | Depressione  | <input type="checkbox"/> |
| Deficit sensoriali   | <input type="checkbox"/> |  |                          |
|  |                          | Vasculopatie periferiche   | <input type="checkbox"/> |
|  |                          | Malattie respiratorie  | <input type="checkbox"/> |
|  |                          | Malattie renali  | <input type="checkbox"/> |
|  |                          | Malnutrizione  | <input type="checkbox"/> |
|  |                          | Anemia   | <input type="checkbox"/> |

**Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)**

|             |                          |                |                          |                   |                          |
|-------------|--------------------------|----------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| Agitazione  | <input type="checkbox"/> | Angoscia       | <input type="checkbox"/> | Anoressia         | <input type="checkbox"/> |
| Ansia       | <input type="checkbox"/> | Astenia/Fatica | <input type="checkbox"/> | Cefalea           | <input type="checkbox"/> |
| Confusione  | <input type="checkbox"/> | Delirium       | <input type="checkbox"/> | Depressione       | <input type="checkbox"/> |
| Diarrea     | <input type="checkbox"/> | Disfagia       | <input type="checkbox"/> | Dispepsia         | <input type="checkbox"/> |
| Dispnea     | <input type="checkbox"/> | Edemi          | <input type="checkbox"/> | Emorragia         | <input type="checkbox"/> |
| Febbre      | <input type="checkbox"/> | Insomnia       | <input type="checkbox"/> | Mucosite          | <input type="checkbox"/> |
| Prurito     | <input type="checkbox"/> | Xerostomia     | <input type="checkbox"/> | Stipsi            | <input type="checkbox"/> |
| Sudorazione | <input type="checkbox"/> | Tosse          | <input type="checkbox"/> | Tremori/Mioclonie | <input type="checkbox"/> |
| Vertigini   | <input type="checkbox"/> | Vomito/Nausea  | <input type="checkbox"/> |                   |                          |

**Altre Problematiche**

Alcolismo  Tossicodipendenza  Problemi psichiatrici

**INDICE DI KARNOFSKY**

Indice di Karnofsky

**SCALA ECOG**

0 - Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività)

1 - Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)

2 - Sintomatico, < 50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)

3 - Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)

4 - Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)

5 - Morte

**ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE**

Nutrizione artificiale

Ossigenoterapia

Gestione accessi venosi già posizionati Nessuno ▾

Gestione Stomie

Gestione incontinenza Nessuno ▾

Gestione

Gestione catetere vescicale

Gestione drenaggi

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore Nessuno ▾

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

**Fornitura Ausili**

Letto articolato  Materasso antidecubito  Cought Assist

Ventilazione meccanica a lungo termine  Deambulatore  Comunicatore

## Rete Cardioncologica (CardioROC)

Nella piattaforma ROC è stato attivato il servizio di valutazione cardiologica per i pazienti oncologici a grave rischio cardiologico.

La rete di cardiologi ha ricevuto le credenziali ROC per accedere al nuovo servizio di valutazione. La richiesta di consulenza cardiologica può essere inoltrata dal medico oncologo o case manager del GOM di interesse tramite la compilazione di una scheda (**Figura 1**). Possono essere segnalati solo i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare o precedenti eventi cardiovascolari che possono condizionare la scelta del trattamento oncologico.

Il cardiologo prenderà in carico la scheda del paziente GOM entro sette giorni dalla segnalazione e procederà al consulto cardiologico, compilando la specifica scheda di presa in carico e allegando la propria relazione (**Figura 2**).

|  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| Precedenti cardiologici noti                                   | Si  | <input checked="" type="checkbox"/>                 | No  | <input type="checkbox"/>  |
| Se si specificare:   |   |   |   |   |
| <input type="checkbox"/> Insufficienza cardiaca                | <input checked="" type="checkbox"/>                                       | <input type="checkbox"/> Ipertensione arteriosa     | <input type="checkbox"/>                                | <input type="checkbox"/> Infarto miocardico-cardiopatia ischemica |
| <input type="checkbox"/> Arteriopatia obliterante periferica   | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> Ipertensione polmonare     | <input type="checkbox"/>                                | <input type="checkbox"/> Tromboembolismo venoso                   |
| <input type="checkbox"/> Fibrillazione atriale e altre aritmie | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> Allungamento del tratto QT |   |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Altro                      | <input type="text" value="Insufficienza valvolare mitralica di grado 1"/> |   |   |   |
| Il paziente assume terapia cardiologica                        |   |   |   |   |
| Si   | <input checked="" type="checkbox"/>                                       | No  | <input type="checkbox"/>                                |   |
| Terapia oncologica attuale:                                    |   |   |   |   |
| <input type="checkbox"/> Chirurgia                             | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> Chemioterapia              | <input type="checkbox"/> Farmaci a bersaglio molecolare |   |
| Radioterapia su campo cardiaco:                                |   |   |   |   |
| <input type="checkbox"/> Attuale                               | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> Pregressa                  | <input type="checkbox"/> Nessuna                        |   |
| Trattamenti antineoplastici precedenti:                        |   |   |   |   |
| Si   | <input checked="" type="checkbox"/>                                       | No  | <input type="checkbox"/>                                |   |
| Comorbidità  |   |   |   |   |
| <input type="checkbox"/> CKD                                   | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> BPCO                       | <input type="checkbox"/> Diabete                        |   |
| <input type="checkbox"/> Epatopatia                            | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> Anemia                     |   |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Altro                      | <input type="text" value="gozzo tiroideo"/>                               |   |   |   |

**Figura 1**

### Consulenza cardiologica per paziente complesso

**Anamnesi generale**

\* Allegato Referto 📄 Scarica documento

---

**Fattori di rischio cardiovascolare**

|  |   |                                       |                               |
|--|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| Diabete <input type="checkbox"/>   | Ipertensione Arteriosa <input type="checkbox"/> | Dislipidemia <input type="checkbox"/> | Fumo <input type="checkbox"/> |
| Obesità <input type="checkbox"/>   | Familiarità <input type="checkbox"/>            |                                       |                               |
| Pressione Arteriosa: <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/> mm/Hg |   |                                       |                               |

---

**Precedenti eventi cardiovascolari**

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| Insufficienza cardiaca <input type="checkbox"/> | Ipertensione arteriosa <input type="checkbox"/> | Infarto miocardico-cardiopatia ischemica <input type="checkbox"/> | Arteriopatia obliterante periferica <input type="checkbox"/> |
| Ipertensione polmonare <input type="checkbox"/> | Tromboembolismo venoso <input type="checkbox"/> | Fibrillazione atriale e altre aritmie <input type="checkbox"/>    | Allungamento del tratto QT <input type="checkbox"/>          |

---

**Comorbidità**

|                                 |                                |   |                                     |
|---------------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| CKD <input type="checkbox"/>    | BPCO <input type="checkbox"/>  | Diabete <input type="checkbox"/>                        | Epatopatia <input type="checkbox"/> |
| Anemia <input type="checkbox"/> | Altro <input type="checkbox"/> | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> |                                     |

---

**Anamnesi farmacologica prossima e remota**

Terapia oncologica attuale

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Antracciline <input type="checkbox"/>             | Fluoropirimidine <input type="checkbox"/>                     | Composti del platino <input type="checkbox"/>                      | Agenti alchilanti <input type="checkbox"/>   |
| Taxani <input type="checkbox"/>                   | Inibitori HER 2 <input type="checkbox"/>                      | Inibitori VEGF <input type="checkbox"/>                            | Inibitori BCR-ABL <input type="checkbox"/>   |
| Inibitori del proteasoma <input type="checkbox"/> | Inibitori del checkpoint immunitario <input type="checkbox"/> | Ormonoterapia <input type="checkbox"/>                             | Inibitori di BRAF <input type="checkbox"/>   |
| Inibitori di ALK <input type="checkbox"/>         | Inibitori HDAC <input type="checkbox"/>                       | Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton <input type="checkbox"/> | Immunoterapia CAR-T <input type="checkbox"/> |
| TKIs <input type="checkbox"/>                     | Altro <input type="checkbox"/>                                | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>            |  |

Scrivere i nomi dei farmaci:

**Figura 2**

## Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo che la piattaforma è stato inserito altro servizio: ***Trial Clinico***.

I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è arruolabile per i criteri di inclusione la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM utilizzando il tasto rimetti in rete.

La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione ed allegando il verbale del GOM.

Nella scheda i campi richiesti sono:

- **Il n° linee di trattamento precedenti**



- **Le condizioni cliniche del paziente (performance status ECOG)**
- **Eventuali comorbidità**
- **Candidabile ad una terapia standard. (il case manager che lo prende in carico per l'eventuale trial, nel caso di impossibilità ad arruolarlo, rinvia il paziente al centro di provenienza.**
- **Metastasi cerebrali**
- **Disponibile NGS (se è già noto lo stato di MSI e/o altri "target")**

Il case manager riceverà la segnalazione in piattaforma e con il medico responsabile del protocollo sperimentale prende in carico il paziente ed organizza una prima visita entro 5 giorni per iniziare eventuale screening per il protocollo, o in caso contrario rimetterà in rete la richiesta.

**I Centri di Fase I** sono: A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli

Salve D'ERRICO DAVIDE 

[HOME](#) [PAZIENTI](#) [SCHEDE](#) [CAMBIO PASSWORD](#)

| Cognome   | Nome              | Data di nascita | Codice Fiscale | Telefono       | E-mail          |
|-----------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| N. Scheda | Data segnalazione | Stato           | Distretto      | Medico di base | Telefono medico |

Paziente

Organi di rete

Checklist ingresso

Allegati

Servizi territoriali

Trial clinico

Chiusura

Stampa

N° linee di trattamento precedenti

**Le condizioni cliniche del paziente**

Performance status ECOG

Eventuali comorbidità

Candidabile ad una terapia standard

Metastasi cerebrali

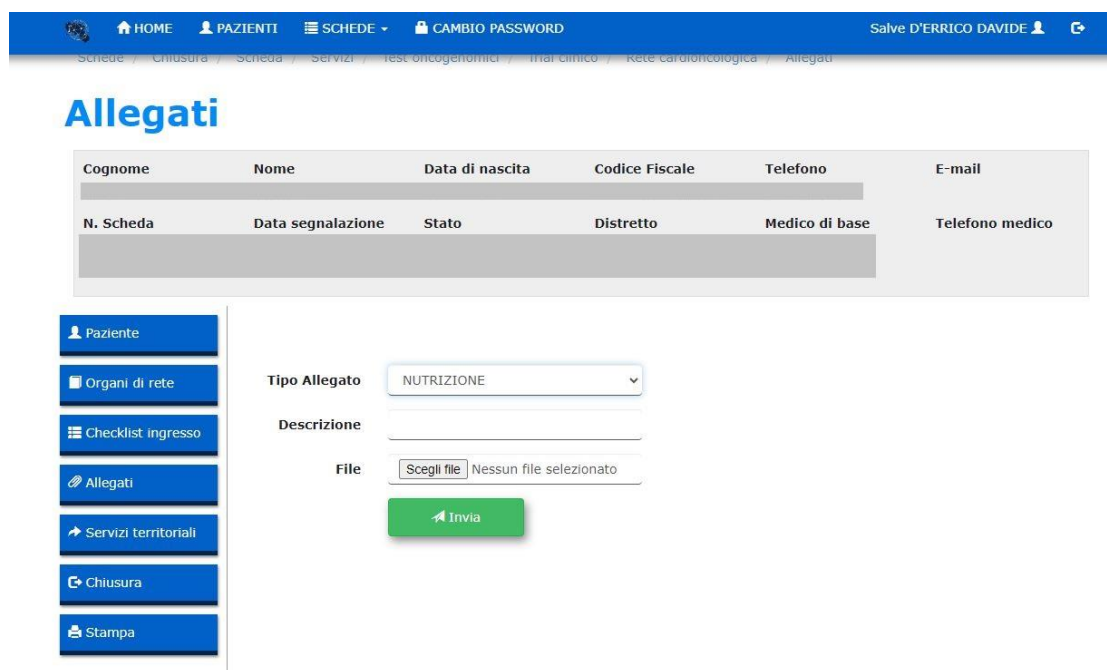
Disponibile NGS

MSI e/o altri Target

Invia

## Valutazione nutrizionale e psico-oncologica

La presa in carico dei GOM deve avvenire in maniera olistica includendo anche l'aspetto psico-sociale e nutrizionale. La piattaforma ROC dà la possibilità di inserire nella sezione "allegati" la relazione nutrizionale e psicologica a testimonianza del percorso di screening previsto dai due PDTA specifici.



The screenshot shows the 'Allegati' form in the ROC platform. The top navigation bar includes 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD', with the user 'Salve D'ERRICO DAVIDE' logged in. The breadcrumb trail is: Schede > Chiusura > Schede > Servizi > Test Oncogenomici > Trial Clinico > Rete Cardiologica > Allegati.

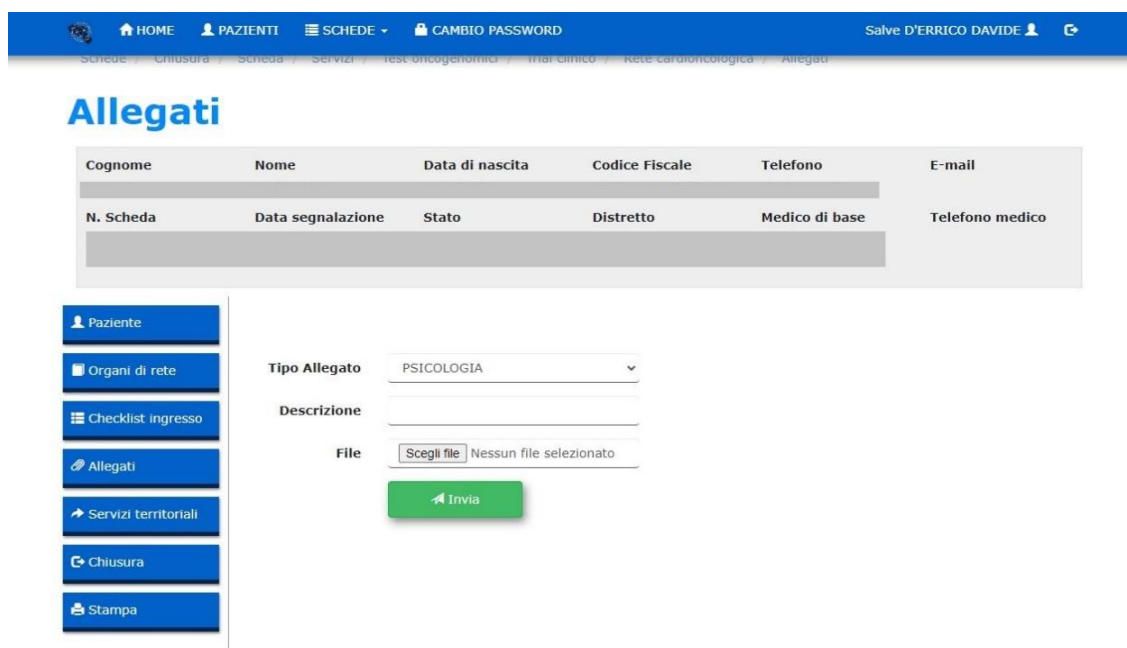
The main heading is 'Allegati'. Below it is a table with two rows of headers:

| Cognome   | Nome              | Data di nascita | Codice Fiscale | Telefono       | E-mail          |
|-----------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| N. Scheda | Data segnalazione | Stato           | Distretto      | Medico di base | Telefono medico |

On the left is a sidebar menu with options: Paziente, Organi di rete, Checklist ingresso, Allegati (selected), Servizi territoriali, Chiusura, and Stampa.

The form fields are:

- Tipo Allegato:** A dropdown menu with 'NUTRIZIONE' selected.
- Descrizione:** A text input field.
- File:** A file selection button labeled 'Scegli file' and the text 'Nessun file selezionato'.
- Submit:** A green button labeled 'Invia'.



This screenshot is identical to the one above, showing the 'Allegati' form. The only difference is that the 'Tipo Allegato' dropdown menu now has 'PSICOLOGIA' selected.

## **Ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG) nei GOM**

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai Medici di Medicina Generale MMG, indispensabili in tutto il percorso del paziente, sia in fase di prevenzione primaria ed adesione a programmi di screening sia nella fase di follow-up, riabilitazione e reinserimento sociale del paziente, al fine di ottenere una reale continuità assistenziale.

Tutti i MMG possono entrare a far parte della Rete Oncologica Campana (ROC) e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma ROC.

Una volta ottenute le credenziali, essi potranno segnalare nuovi casi ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della Rete.

I MMG possono segnalare tutti i cittadini con condizione fortemente suggestiva di patologia oncologica, i cittadini positivi a indagini di screening o i cittadini con diagnosi già accertata di tumore per indagini prescritte sul territorio. In questo modo, si crea un percorso facilitato che contribuisce a limitare decisamente il ritardo diagnostico e a indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento.

La presa in carico del paziente viene eseguita dal case manager entro sette giorni dalla segnalazione, ma il MMG può comunque sempre verificare l'avvenuta presa in carico di un proprio assistito attraverso la piattaforma ROC.

I MMG, se lo richiedono, possono prendere parte a una riunione GOM ove viene discusso il loro paziente. La partecipazione del MMG potrebbe talora rilevarsi fondamentale nel fornire ulteriori informazioni e dati anamnestici e nel determinare un confronto con tutte le figure professionali coinvolte nel GOM.

Qualora, però, il MMG non partecipi alla riunione multidisciplinare, può accedere tramite la piattaforma ROC, al verbale del GOM di un paziente segnalato da loro, venendo, pertanto, a conoscenza del percorso diagnostico-terapeutico che un proprio assistito dovrà intraprendere.

La piattaforma ROC consente al case manager di attivare su indicazione medica l'assistenza domiciliare integrata (ADI). I servizi richiesti vengono presi in carico dall'ASL e dal Distretto di afferenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuto presa in carico di un loro assistito da parte del territorio.

## **Il case manager nella Rete Oncologica Campana**

Nell'ambito della Rete Oncologica Campana, il ruolo del case manager è cruciale per garantire un'assistenza continua e coordinata ai pazienti oncologici. Il case manager agisce come figura centrale nella gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, assicurando che ogni paziente riceva cure personalizzate e tempestive, riducendo le frammentazioni e migliorando l'efficienza del sistema sanitario. Il case manager è un professionista che coordina uno o più casi clinici a lui affidati. Esistono diversi profili professionali che ricoprono questo ruolo, ma dal 2023 tutti i nuovi case manager devono essere infermieri con specifica formazione e competenza.

I case manager nella Rete Oncologica Campana svolgono una serie di attività fondamentali per il supporto ai pazienti oncologici, facilitando la comunicazione fra i vari specialisti coinvolti nel percorso di cura del paziente e assicurando che tutte le informazioni cliniche siano condivise tempestivamente tra i membri del gruppo oncologico multidisciplinare (GOM).

Sono il portale di accesso per le richieste di presa in carico che vengono inviate, tramite la piattaforma ROC, dal territorio, dai Medici di Medicina Generale (MMG) e da altri specialisti in possesso delle credenziali ROC. Insieme ai medici, i case manager attivano la continuità territoriale o altri servizi offerti dalla piattaforma, garantendo così un percorso di cura integrato e personalizzato per ogni paziente.

Il case manager si occupa della programmazione di esami richiesti dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM), della gestione riunioni multidisciplinare e della verifica della completezza delle schede relative ai pazienti da discutere.

Il case manager rappresenta un punto di riferimento essenziale per i pazienti oncologici e le loro famiglie, garantendo un percorso di cura integrato e personalizzato.

L'implementazione efficace dei case manager nella Rete Oncologica Campana, con un carico di lavoro stimato di un case manager ogni 150 pazienti discussi annualmente, non solo migliora la qualità dell'assistenza, ma contribuisce anche a ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie, riducendo i tempi di attesa e migliorando gli esiti clinici.

Corsi annuali di aggiornamento per i case manager sono tenuti annualmente dalla Rete Oncologica

## Tempi di presa in carico

**I tempi indicati di seguito per il percorso del paziente sono da intendere come riferimenti teorici, suscettibili di modifiche in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente e alla complessità diagnostica e all'offering delle Aziende della Rete Oncologica e dell'intero sistema regionale. Sono di seguito indicati al fine di monitorare i percorsi e di identificare eventuali azioni di miglioramento**

- Il primo accesso al GOM per tumore della Testa e del Collo avverrà tramite prenotazione del MMG o di altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita sarà erogata entro **7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore così come la valutazione nutrizionale e la visita odontoiatrica con programmazione della bonifica del cavo orale, se di necessità, qualora non già disponibili o effettuati al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, la procedura diagnostica più appropriata per una definizione istologica dovrà essere attuata **entro 21 giorni** successivi all'atto della Presa in Carico.
- Il referto cito/istologico dovrà essere reso disponibile **entro 14 giorni dall'intervento**.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi e per un corretto inquadramento pre-trattamento (visita nutrizionale, visita odontostomatologica, ecc.), ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORP/CORPUS, sarà cura del Case Manager recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Nel caso in cui la procedura sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**, contattando il servizio di call-center del CORP/CORPUS.

- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- Nei casi in cui indicato, l'intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** al completamento della fase diagnostico-stadiativa presso la Chirurgia dedicata. In caso di impossibilità a rispettare la suddetta tempistica, il paziente sarà indirizzato presso altro centro abilitato con opportuna documentazione che attesti la sua condizione clinica e l'indicazione terapeutica fornita dagli Specialisti del GOM.
- Qualora alla Presa in Carico Multidisciplinare partecipasse, previa realizzazione di appositi Protocolli di Intesa formalizzati non vincolanti, una figura Specialistica proveniente da altra Istituzione abilitata della Rete Oncologica Campana, sarà cura dello Specialista erogare la prestazione stabilita in sede di riunione multidisciplinare presso la propria Istituzione di provenienza entro i tempi previsti.
- La diagnosi citologica/istologica definitiva del tumore dovrà essere resa disponibile **entro 14 giorni dall'intervento**.
- Se l'intervento è stato eseguito internamente al CORP/CORPUS, sarà cura del Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare al momento della disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.
- Se l'intervento dovesse essere stato praticato in altro Centro, sarà cura del Chirurgo, o di altro personale afferente allo stesso Istituto e dal Chirurgo incaricato, prenotare una nuova visita presso il CORP/CORPUS di provenienza, al fine di consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o radioterapia a scopo adiuvante dovrà avvenire **entro 45-50 giorni dall'intervento chirurgico**, tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida nazionali e internazionali. È raccomandabile espletare un restaging con TC (metodica di prima istanza) post-operatoria, prima di qualsivoglia trattamento adiuvante.
- Nei pazienti non candidabili in prima istanza a intervento chirurgico per malattia localmente avanzata, saranno avviati a trattamento radio e/o chemioterapico esclusivo **entro 21 giorni** dall'ultima valutazione del GOM. Al termine del trattamento radio e/o chemioterapico,

seguirà rivalutazione da parte del GOM per pianificazione del prosieguo terapeutico ottimale (chirurgia versus terapia per malattia non resecabile).

- I pazienti affetti da malattia metastatica alla diagnosi saranno avviati a un programma integrato di trattamenti a scopo palliativo (chemioterapia, immunoterapia, radioterapia, terapie di supporto) **entro i 21 giorni** dall'ultima valutazione del GOM.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà delle prenotazioni necessarie all'inizio dei diversi trattamenti indicati dal GOM, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.

## Piano di revisione del PDTA

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Coordinamento piano PDTA ROC | Sandro Pignata, IRCCS Pascale  |
| Primi estensori              | F Perri, R Manzo, V Montesarchio, S Pepe, S Buonopane, F Ionna, B. Chiurazzi, R. Addeo   |
| Seconda valutazione          | Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL<br>Sandro Pignata, IRCCS Pascale<br>Ferdinando Riccardi, A.O.R.N Cardarelli<br>Vincenzo Montesarchio, A.O.R.N Dei Colli<br>Cesare Gridelli, A.O.R.N Moscati<br>Antonio M. Grimaldi, A.O.R.N. San Pio<br>Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano<br>Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli<br>Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi<br>Bruno Daniele, Ospedale del Mare<br>Roberto Bianco, A.O.U.Federico II<br>Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli<br>Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta<br>Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord<br>Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud<br>Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno<br>Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Centro<br>Elena Fossi, ASL Benevento<br>Geppino Genua, ASL Avellino |
| Terza valutazione            | Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC   |
| Note Epidemiologiche         | M. Fusco: ASL NA 3 SUD, Membro Direttivo AIRTUM  |
| Associazioni pazienti        | FAVO   |
| Società Scientifiche         | Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)  |
| Farmacisti revisori          | Valerio Marotta, Maddalena Panico, ASL Caserta   |



**Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA**

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <p><b>PDTA Testa<br/>Collo</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “Molecular Tumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione.</li> <li>- Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM</li> <li>- Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa)) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati.</li> <li>- Si auspica che tutti i Corp, Corpus e GOM della R.O.C, rendano pubblici i dati di performance sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutici-assistenziali, previsti nei PDTA.</li> <li>- Si auspica una sensibile accelerazione dei setting di formazione sul corretto uso della piattaforma ROC a favore dei MMG</li> <li>- Si auspice di Ridurre e Definire in maniera precisa le tempistiche per la diagnostica</li> </ul> |
|------------------------------------|--|

Il decreto n.477 del 04/11/2021 attuato con Delibera n.272 del 07/06/2022 ha definito i  
“Target di intervento” per patologia

| RETE ONCOLOGICA REGIONE CAMPANIA   |   |                          |  |                |                |
|--|---|--------------------------|--|----------------|----------------|
| VOLUMI MINIMI CHIRURGICI SEDI SPECIFICI INDICATI PER LA PARTECIPAZIONE ALLA RETE ONCOLOGICA REGIONE CAMPANIA - FASE DI TRANSIZIONE |   |                          |  |                |                |
| SEDE TUMORALE  | VOLUMI CHIRURGICI DI RIFERIMENTO - n°pazienti |                          | VOLUMI MINIMI FASE DI TRANSIZIONE *** n.° pazienti |                |                |
|  | CUT OFF RIFERIMENTO *                         | CUT OFF ridotto (20%) ** | 1° anno - 2022                                     | 2° anno - 2023 | 3° anno - 2024 |
|  |   |                          | 50% - n°   | 70% - n°       | 100% - n°      |
| MAMMELLA   | 150   | 120                      | 60   | 84             | 120            |
| COLON  | 50  | 40                       | 20   | 28             | 40             |
| RETTO  | 30  | 24                       | 12   | 17             | 24             |
| STOMACO  | 30  | 24                       | 12   | 17             | 24             |
| PANCREAS   | 15  | 12                       | 6  | 8              | 12             |
| POLMONE  | 100   | 80                       | 40   | 56             | 80             |
| MELANOMA   | 50  | 40                       | 20   | 28             | 40             |
| PROSTATA   | 30  | 24                       | 12   | 17             | 24             |
| RENE   | 30  | 24                       | 12   | 17             | 24             |
| VESCICA  | 20  | 16                       | 8  | 11             | 16             |
| CERVICE  | 15  | 12                       | 6  | 8              | 12             |
| OVAIO  | 30  | 24                       | 12   | 17             | 24             |
| TESTICOLO  | 20  | 16                       | 8  | 11             | 16             |
| ENDOMETRIO   | 15  | 12                       | 6  | 8              | 12             |
| TESTA COLLO  | 20  | 16                       | 8  | 11             | 16             |
| SNC  | 30  | 24                       | 12   | 17             | 24             |
| FEGATO CHIRURGIA.  | 30  | 24                       | 12   | 17             | 24             |
| FEGATO NON CHIRURGIA   | 20  | 16                       | 8  | 11             | 16             |
| TIROIDE  | 20  | 16                       | 8  | 11             | 16             |

\*I CUT OFF DI RIFERIMENTO INDICATI PER SINGOLA PATOLOGIA SI RIFERISCONO AL NUMERO OTTIMALE DI PAZIENTI CHE OGNI STRUTTURA DOVREBBE TRATTARE CHIRURGICAMENTE OGNI ANNO PER LA PATOLOGIA ONCOLOGICA INDICATA

\*\* CUT OFF DI RIFERIMENTO RIDOTTI DEL 20% . COSTITUISCONO IL RIFERIMENTO SU CUI VENGONO CALCOLATI I VOLUMI CHIRURGICI MINIMI INDICATI PER LA FASE DI TRANSIZIONE.

\*\*\* CALCOLATI SUI CUT OFF RIDOTTI

