

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE E ORGANI DI SENSO

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

U.O.C. OTORINOLARINGOIATRIA

Direttore: Ch.mo Prof. Piero Nicolai

TESI DI LAUREA

IL CARCINOMA LARINGEO CON DIFETTO DI MOTILITÀ ARITENOIDEA: ANALISI PROGNOSTICA DI UNA COORTE MULTICENTRICA DI 391 PAZIENTI

RELATORE: Ch.mo Prof. Piero Nicolai

CORRELATORE: Dott. Marco Ferrari

LAUREANDO: Francesco Romano

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

LE NEOPLASIE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: IL CARCINOMA SQUAMOSO LARINGEO.....	1
1. INTRODUZIONE	1
2. ANATOMIA.....	2
3. EPIDEMIOLOGIA	5
3.1 <i>Epidemiologia legata all'età</i>	6
3.2 <i>Epidemiologia di genere</i>	6
3.3 <i>Epidemiologia correlata all'indice di sviluppo umano (HDI) e allo stato socioeconomico</i>	7
3.4 <i>Epidemiologia in Italia e in Veneto</i>	7
4. FATTORI DI RISCHIO.....	9
5. DIAGNOSI.....	10
5.1 <i>Clinica</i>	10
5.2 <i>Imaging</i>	10
5.3 <i>Biopsia</i>	11
6. ANATOMIA PATOLOGICA	11
7. TNM.....	12
8. STADIAZIONE	15
9. OPZIONI TERAPEUTICHE	15
9.1 <i>Neoplasie sovraglottiche</i>	15
9.2 <i>Neoplasie glottiche</i>	16
9.3 <i>Neoplasie subglottiche</i>	17
9.4 <i>Neoplasie laringee avanzate: approccio chirurgico</i>	17
9.5 <i>Neoplasie laringee avanzate: approccio non chirurgico</i>	17
9.6 <i>Neoplasia laringea ricorrente</i>	17
9.7 <i>Preservazione della laringe o laringectomia totale</i>	17
10. SCOPO DELLO STUDIO.....	18

11. DISEGNO DELLO STUDIO	21
12. METODOLOGIA.....	22
12.1 ARYFIX raccolta dei dati.....	22
12.1.1 Demografia.....	22
12.1.2 Caratteristiche del paziente e del tumore	22
12.1.3 Trattamento ricevuto dai pazienti.....	23
12.1.4 Informazioni di follow-up	24
12.2 Re-rating dei casi inclusi	25
12.3 Analisi dei dati	25
12.4 Risultati attesi e applicazioni future dei dati.....	26
13. RISULTATI.....	26
13.1 Informazioni demografiche.....	26
13.2 Informazioni di stadiazione.....	26
13.3 Informazioni relative al trattamento	27
13.4 Dati di sopravvivenza	27
13.5 Valutazione della SLEDFS.....	33
13.6 Chirurgia di salvataggio.....	35
13.7 Sopravvivenza correlata alla motilità aritenoidea	36
13.7.1 Fissità aritenoidea	37
13.7.2 Ipomotilità aritenoidea.....	38
14. DISCUSSIONE.....	39
15. CONCLUSIONE	43
BIBLIOGRAFIA	44

LE NEOPLASIE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: IL CARCINOMA SQUAMOSO LARINGEO

1. INTRODUZIONE

La laringe è un organo impari e rappresenta l'ultimo tratto delle vie aeree superiori; è compresa tra la faringe, superiormente, e la trachea, inferiormente. È soprannominata anche "box della voce" perché al suo interno sono contenute le corde vocali che permettono la fonazione. Può essere suddivisa in una regione sopraglottica, glottica e sottoglottica e ognuna di queste sedi può essere caratterizzata da patologie sia di carattere benigno sia maligno. Nel 95-98% dei casi la patologia maligna della laringe è rappresentata dal carcinoma squamocellulare (SCC), mentre condrosarcoma, leiomiomasarcoma e melanoma incidono per il 2-5% [1]. Tra i carcinomi squamosi della laringe il 43,5% sono ben differenziati, il 41,5% sono moderatamente differenziati, mentre i restanti sono scarsamente differenziati. La differenziazione incide molto sulla prognosi: un basso grado di differenziazione ha una prognosi peggiore e un maggior rischio di metastasi regionali a livello dei linfonodi del collo (31,4%) contro un 4,9% di metastasi cervicali dei tumori ben differenziati [2]. Circa i due terzi dei carcinomi laringei coinvolgono la regione glottica, mentre la regione sopraglottica viene coinvolta circa nel 30% dei casi; solo un numero esiguo di queste neoplasie origina dalla regione sottoglottica. Tuttavia, la localizzazione della neoplasia varia tra i diversi Paesi; per esempio, l'Uruguay, uno dei Paesi con un maggior tasso di incidenza dei tumori laringei, ha un tasso di neoplasie sovraglottiche di circa il 60% contro un 30% delle neoplasie glottiche. L'Italia ha un tasso del 50% sia per le glottiche che per le sovraglottiche. I Paesi scandinavi e la Francia hanno rispettivamente un'incidenza dell'85% e del 65% per le neoplasie glottiche. In Grecia invece i carcinomi sovraglottici sono il 60% contro un 32,8% dei glottici. Infine, negli USA i tumori glottici sono circa il 30-40% del totale [2].

2. ANATOMIA

La laringe è un organo di forma tubulare, impari, della lunghezza di circa cinque centimetri. Essa è la sede delle corde vocali e fa parte delle vie aeree superiori. Si trova a livello del collo, in posizione mediana, cranialmente rispetto alla trachea e caudalmente rispetto al tratto rino-orofaringeo. La laringe anatomicamente è suddivisa in tre sedi: laringe sovraglottica, che comprende l'epiglottide sovra e infraioidea, le false corde vocali, i ventricoli di Morgagni, le pliche ariepiglottiche e le aritenoidi; la laringe glottica, che comprende le corde vocali vere e la laringe sottoglottica.

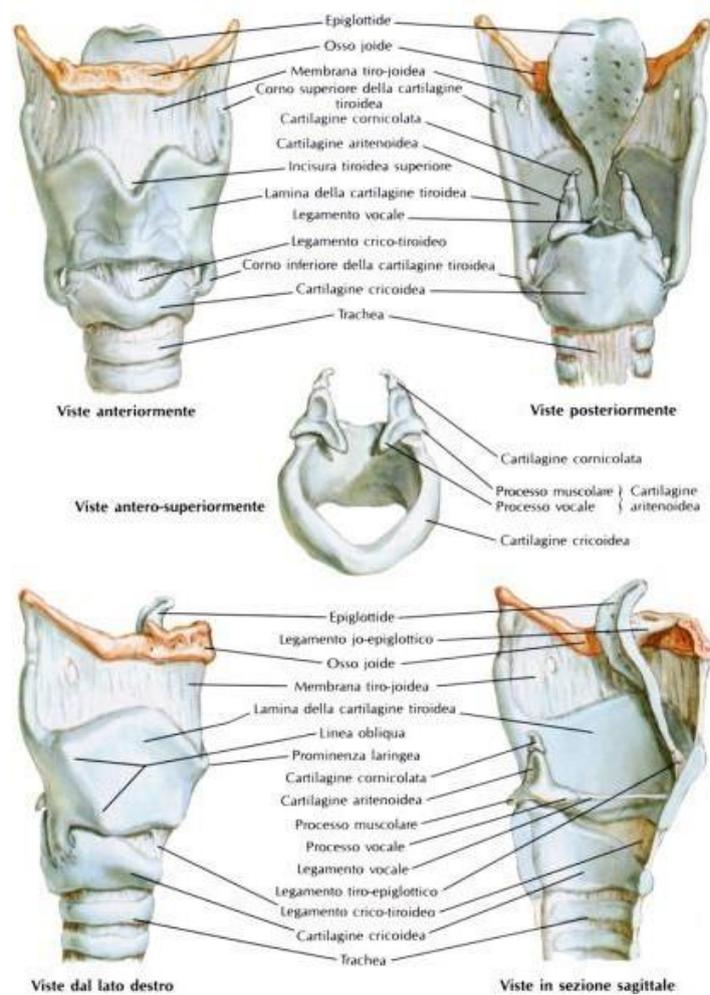


Figura 1. Anatomia della laringe: cartilagini e legamenti.

È costituita da muscoli, legamenti e cartilagini, di cui 3 impari e 3 pari: tra le impari vi sono la cartilagine tiroidea, la cartilagine cricoidea e l'epiglottide, tra le pari le aritenoidi, le corniculate e le cuneiformi [3, 4].

Tra le cartilagini e i muscoli si vengono a creare degli spazi anatomici caratterizzati da tessuto connettivo lasso, tessuto adiposo e vasi, denominati spazi paraglottici. Uno di essi è lo spazio paraglottico superiore, delimitato lateralmente dalla cartilagine tiroidea, dorsalmente dalla plica ariepiglottica, medialmente dalla membrana quadrangolare e cranialmente è in comunicazione con lo spazio preepiglottico. Lo spazio paraglottico inferiore (IPGS), invece, è un sottile strato di tessuto fibroadiposo che si trova lateralmente al muscolo vocale e medialmente alla cartilagine tiroidea [5].



Figura 2. Nell'immagine si possono osservare le seguenti strutture anatomiche: 1 cartilagine tiroidea; 2 cartilagine cricoidea; 5 membrana quadrangolare; 6 cono elastico; 7 spazio preepiglottico; 8 spazio paraglottico superiore; 9 spazio paraglottico inferiore; 10 spazio cricotiroideo.

Un'altra struttura importante è lo spazio tiro-cricoaritenoidico (TCAS). Esso è uno spazio anatomico che include la porzione posteriore dell'IPGS e i muscoli adiacenti ed è localizzato dorsalmente rispetto al piano coronale tangente i processi vocali dell'aritenoidale. Dal punto di vista anatomico il TCAS è individuato medialmente rispetto alla lamina tiroidea e al seno piriforme, lateralmente all'aritenoidale e all'articolazione cricoaritenoidale. Il TCAS è anch'esso costituito da tessuto adiposo, vasi, ghiandole e comprende il muscolo tiroaritenoidale e il cricoaritenoidale laterale, il quale ne delimita il confine laterale [6].

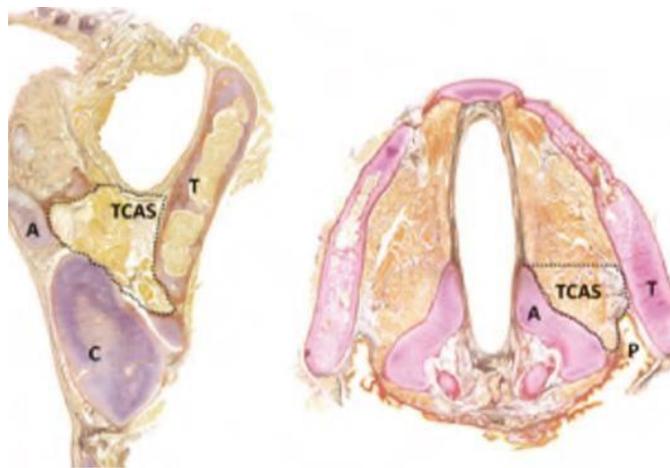


Figura 2b. Sezione della laringe su un piano sagittale e coronale: viene mostrato lo spazio tirocricoaritenoidico (TCAS); T: cartilagine tiroidea, A: cartilagine aritenoidale, C: cartilagine cricoidea.

La suddivisione in sottosedimenti della laringe si associa a un diverso rischio di diffusione locale e linfovaskolare della neoplasia laringea. Le corde vocali vere rappresentano una barriera alla diffusione linfatica tra sovraglottide e sottoglottide. Tale separazione perde significato nel caso di interessamento della commissura anteriore o posteriore, oppure nei casi di estensione verticale della neoplasia attraverso le corde vere e false (carcinoma transglottico).

Alla diffusione locale si oppongono due barriere membranose: la membrana

quadrangolare, la quale separa il vestibolo laringeo dall'ipofaringe, e il cono elastico, le cui fibre collegano la cricoide con il legamento vocale e le cartilagini aritenoidee.

Altre aree di vulnerabilità sono la cartilagine epiglottica e lo spazio pre-epiglottico, dal quale il tumore può progredire anteriormente e divenire extra-laringeo o inferiormente e invadere lo spazio paraglottico superiore; oppure un tumore che invade lo spazio paraglottico inferiore può procedere infero-posteriormente attraverso il TCAS che diviene anch'esso una via di fuga posteriore ed extra-laringea [7].

3. EPIDEMIOLOGIA

I tumori della laringe sono neoplasia rare, infatti costituiscono l'1%-2,5% delle neoplasie umane, rappresentando comunque le più comuni del distretto testa-collo [2]. Secondo il GLOBOCAN, valutando 185 Paesi, le neoplasie laringee (C32) nel 2020 hanno avuto una incidenza di 184615 casi e hanno visto una mortalità di 99840 soggetti [16]. L'incidenza mondiale annuale della neoplasia laringea è 2,76 nuovi casi su 100000 abitanti, la prevalenza è 1.09 milioni di casi (14,33 casi su 100000 abitanti) e la mortalità annuale ammonta a circa 1,44 su 100000 abitanti [8]. Tra tutte le neoplasie, quella laringea ha, a livello mondiale, un'incidenza relativa dello 0,89%, una prevalenza dell'1,44% (diciottesima in termini di prevalenza) e rappresenta la diciottesima neoplasia in termini di DALYs (disability-adjusted life years) con 3.28 milioni di anni, cioè l'1,50% di tutte le neoplasie e lo 0,13% di tutti i DALYs. Negli ultimi trent'anni la neoplasia ha avuto un incremento in termini di incidenza del 12% e in termini di prevalenza del 23,8% [9].

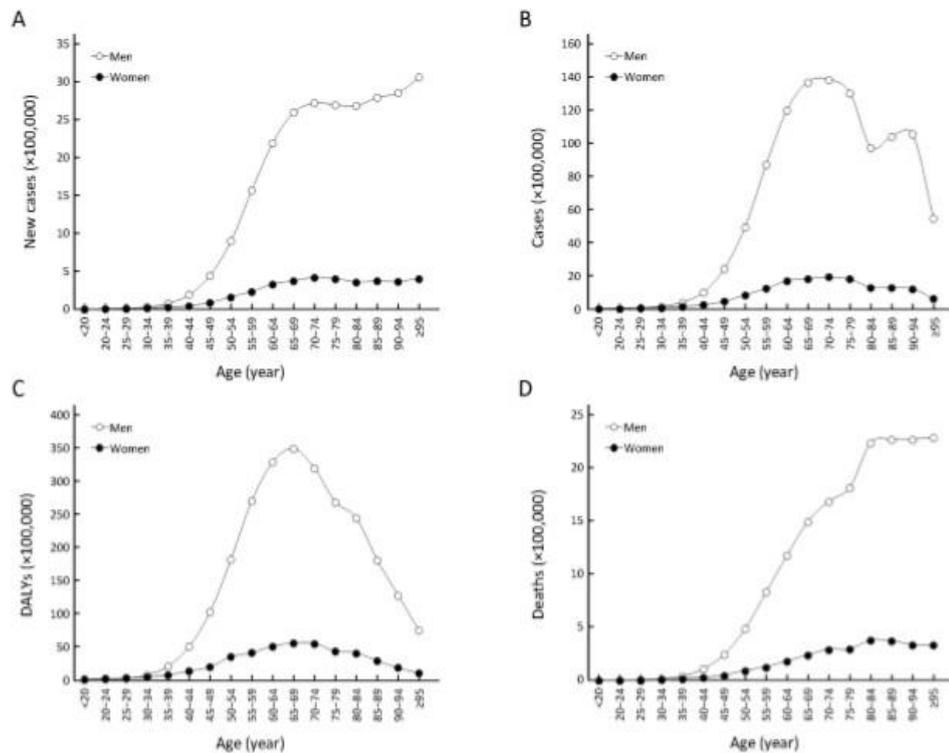


Figura 3. I grafici rappresentano l'incidenza (A), la prevalenza (B), gli DALYs (C) e i morti (D) del carcinoma laringeo per sesso ed età.

3.1 Epidemiologia legata all'età

Per quanto riguarda la distribuzione della patologia per età, un aumento dell'incidenza si ha dopo i 35 anni per entrambi i sessi. L'incidenza delle neoplasie laringee ha un picco dopo i 65 anni e rimane stabile sui 4 casi su 100000 abitanti nella femmina e 25-30 casi su 100000 abitanti nel maschio. La prevalenza ha un andamento simile con un picco dopo i 60-80 anni in entrambi i sessi (con 120-140 casi su 100000 nei maschi e 17-20 casi su 100000 nelle donne). L'andamento della mortalità è molto simile a quello dell'incidenza con un picco però a 80 anni in entrambi i sessi e poi rimane pressoché stabile (con 23 morti su 100000 nei maschi e 3 su 100000 nelle femmine). I DALYs hanno i loro picchi tra i 60-75 anni in entrambi i sessi (350 su 100000 nei maschi e 56 su 100000 nelle femmine) e poi vanno in netto declino.

3.2 Epidemiologia di genere

La neoplasia è caratterizzata anche da una diversa epidemiologia a seconda del

nesso. In particolare, i maschi hanno un'incidenza maggiore (4,64 vs 0,86 su 100000), una prevalenza maggiore (24,4 vs 4,18 su 100000), una mortalità maggiore (2,75 vs 0,55 su 100000) e una disabilità maggiore (DALYs 71,27 vs 14,36 su 100000) rispetto al sesso femminile. Tuttavia, nelle ultime decadi, questa differenza epidemiologica si è progressivamente ridotta. Per esempio, negli USA, l'incidenza del cancro laringeo negli anni '50 era 15:1 a sfavore dei maschi; a fine anni '90 il rapporto era ridotto a 4:1 [9]. Questa tendenza è spiegata dal tabagismo e dall'aumento di consumo di alcol nel genere femminile negli ultimi decenni [9] ed è confermata anche in altri Paesi come ad esempio la Grecia, dove nel 1994 la percentuale di donne affette da neoplasia laringea era dell'1%, mentre nel 2005 si è arrivati a un 7% [2].

3.3 Epidemiologia correlata all'indice di sviluppo umano (HDI) e allo stato socioeconomico

Ci sono studi sull'impatto del tumore laringeo in base allo stato socioeconomico dei soggetti coinvolti. L'incidenza della neoplasia laringea è maggiore tra i soggetti a basso reddito e con un basso livello di istruzione [10,11]. Uno studio tedesco che comprende 162 pazienti con cancro laringeo ha messo in luce che il 10,1% di essi aveva un'educazione base, l'8,2% una laurea, mentre l'81,7% era costituito da analfabeti o da pazienti che avevano una formazione elementare. Tra questi, il 20,3% viveva sotto la soglia della povertà [12]. Questa associazione tra neoplasia della laringe e basso stato socioeconomico sembra sia dovuta all'aumento di consumo di alcol e tabacco nelle classi meno abbienti, alla dieta nutrizionalmente inadeguata, alla prevenzione assente e alla scarsa igiene [2].

3.4 Epidemiologia in Italia e in Veneto

In Italia i tumori del distretto testa-collo rappresentano poco meno del 4% dei tumori maligni. I dati epidemiologici a disposizione sono un po' datati ma possono essere esplicitivi della riduzione dell'incidenza e della mortalità della neoplasia laringea. L'incidenza annua è stata 23,6 casi su 100000 nel triennio 2007-2009. Il

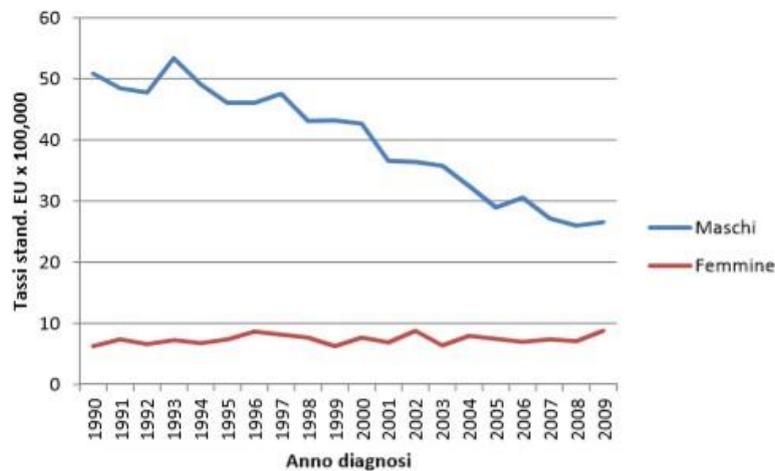


Figura 4. Il grafico rappresenta la riduzione dell'incidenza della neoplasia laringea nei maschi dal 1990 al 2009.

tumore del distretto testa-collo più comune è il tumore della laringe, che rappresenta il 33% di tutti i tumori di tale area, seguito dai tumori del cavo orale (16%). Nel triennio 2007-2009 l'incidenza dei tumori laringei in Italia è stata di 7,7 casi su 100000 [13]. In uno studio del 1994 veniva mostrato come nei trent'anni precedenti il tumore della laringe avesse avuto, in termini di incidenza, un incremento del 22% (e il tasso di mortalità nello stesso periodo si fosse ridotto del 13%) [14], oggi questo andamento è cambiato. Infatti, osservando l'incidenza maschile della neoplasia laringea tra il 1990 e il 2009, si può osservare come vi sia stato un decremento annuo del 4,6%. In Veneto su un totale di 1237 neoplasie del distretto testa-collo nel 2015, le neoplasie laringee sono 411, le prime in termini di numerosità assoluta, seguite dalle neoplasie della cavità orale che sono 297.

La sopravvivenza a 5 anni nel lustro tra il 2005 e il 2009 è del 69% per i tumori della laringe, mentre è del 53% e del 43% rispettivamente per i tumori della cavità orale e dell'orofaringe.

Per quanto riguarda il numero di decessi correlati al tumore della laringe, in Italia, nel 2017 i morti sono stati 1614, di cui 1428 maschi e 186 femmine [8]. In Veneto invece, tra il 2010 e il 2013 ci sono stati circa 430 decessi l'anno per i

tumori del distretto testa-collo, il 30% dei quali è dovuto a neoplasie della laringe. La mortalità tra il 2000 e il 2013 è calata nei maschi ed è stabile nelle femmine [13].

4. FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio principali del carcinoma laringeo sono il fumo e l'assunzione di alcol; altri fattori minori sono il reflusso gastroesofageo, le malformazioni anatomiche, il calore, asbesto, nickel, radiazioni ionizzanti e infezioni virali da HPV [4]. Il tabacco è il fattore di rischio più importante nello sviluppo del carcinoma laringeo. Il rischio di sviluppare la neoplasia è associato sia alla durata, sia alla dose di esposizione [15]. Il fumo è correlato con il 95% delle neoplasie laringee, soprattutto quelle a localizzazione glottica [16]. Uno studio greco ha dimostrato che, su un totale di 1088 pazienti, l'86,8% erano fumatori, il 5,6% non fumatori e il 7,6% ex fumatori. Il rischio di sviluppo di cancro laringeo nei forti fumatori è 16 volte maggiore rispetto ai non fumatori [17]. Dal punto di vista istopatologico, lo sviluppo del cancro correlato al fumo è dovuto alle nitrosammine e agli idrocarburi policiclici aromatici che agiscono come cancerogeni sull'epitelio laringeo.

Un altro importante fattore di rischio della neoplasia laringea è l'alcol. C'è una proporzionalità diretta tra la dose, la durata di esposizione e lo sviluppo del carcinoma laringeo [18]. L'alcol induce un'inflammatione cronica dei tessuti e quindi porta a una serie di mutazioni che promuovono la cancerogenesi. L'alcol etilico non è considerato direttamente cancerogeno ma agisce da co-fattore soprattutto nelle fasi iniziali del processo [17]. I soggetti alcolizzati, tra l'altro, spesso presentano carenze nutrizionali, deficit immunoglobulinici e deficit vitaminici di vitamina A ed E che sono importanti agenti antiossidanti utili contro la cancerogenesi.

Inoltre, nel distretto testa-collo varie neoplasie sono considerate alcol e fumo correlate; questo implica un maggior rischio di sviluppare carcinomi sincroni o un

secondo tumore a distanza di anni.

5. DIAGNOSI

5.1 Clinica

La presentazione clinica può variare a seconda della localizzazione, delle dimensioni e dell'invasività della neoplasia. I sintomi comprendono raucedine e disfonia, faringodinia, sensazione di respiro/fiato corto, disfagia, sensazione di nodo alla gola/corpo estraneo, odinofagia, tosse, otalgia ed emottisi [19]. Talvolta anche un rigonfiamento dei tessuti molli cervicali dovuto alle metastasi linfonodali può essere il primo segno clinico [19].

La clinica varia anche in base alla localizzazione del tumore. I tumori sopraglottici clinicamente si presentano per lo più con faringodinia, odinofagia, otalgia, alterazione della voce e rigonfiamento dei linfonodi cervicali. I tumori glottici invece, si presentano con raucedine e negli stadi più avanzati possono manifestarsi con ostruzione respiratoria. I tumori sottoglottici, più spesso diagnosticati in fase avanzata, possono manifestarsi fin da subito con riduzione del calibro della via aerea e dare quindi dispnea o fissità delle corde vocali e quindi disfonia. È consigliato nei pazienti con raucedine che si protrae per oltre 3 settimane o con mal di gola, disfagia, odinofagia per almeno 6 settimane eseguire una visita otorinolaringoiatrica con videolaringoscopia [19].

5.2 Imaging

La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) sono gli esami di riferimento per la diagnosi e la stadiazione del carcinoma laringeo primario (tranne che per i piccoli carcinomi superficiali cT1). Entrambi gli esami radiologici ci permettono di ottenere informazioni sulla sede precisa del tumore e sulle sue dimensioni, sull'interessamento cartilagineo, sull'invasione degli spazi viscerali della laringe e sull'estensione extralaringea. La RM è più sensibile riguardo all'invasione della cartilagine rispetto alla TC e ha un eccellente valore predittivo

negativo [4]. Inoltre, nella RMN l'edema ed eventuali cicatrici non inficiano la qualità dell'immagine. Tuttavia, nella risonanza non mancano i falsi positivi dovuti all'infiammazione che può sovrastimare il coinvolgimento cartilagineo [19, 20]. Sebbene la risonanza possa essere usata nella valutazione pretrattamento e nella valutazione delle ricorrenze locali, e sia in generale un esame che permette una migliore valutazione della neoplasia e della sua invasività, la lunghezza e gli artefatti dovuti al movimento dei pazienti non/poco collaboranti rendono oggi la TC un esame molto usato nella valutazione della neoplasia laringea [20].

La ridotta sensibilità della TC rispetto alla risonanza è dovuta anche alla densità del tessuto tumorale che è sovrapponibile a quella dei tessuti molli presenti nel distretto. Ciò rende difficile discriminare adeguatamente l'eventuale invasione delle strutture [4].

L'ecografia, specialmente se associata all'agoaspirato dei linfonodi sospetti per localizzazione secondaria, permette di raggiungere una buona accuratezza diagnostica (tra l'89% e il 97%). Per le metastasi a distanza si può usare la tomografia a emissione di positroni (PET) con ¹⁸F-fluorodeossi-glucosio (FDG), che aiuta inoltre a discernere le sequele post-trattamento da recidive neoplastiche locali [19].

5.3 Biopsia

Per la diagnosi di certezza è obbligatorio eseguire la biopsia della neoformazione in modo tale da ottenere il dato istopatologico. La biopsia deve raggiungere la parte vitale del tumore. Il tessuto viene poi osservato al microscopio ottico con colorazione di ematossilina ed eosina. Viene quindi posta diagnosi di cellule tumorali squamose che possono aver perso progressivamente la loro differenziazione e venir quindi classificate già al prelievo bioptico come ben differenziate (G1), moderatamente differenziate (G2) o scarsamente differenziate (G3). L'indagine immunoistochimica è raramente indispensabile [19].

6. ANATOMIA PATOLOGICA

Il carcinoma laringeo squamocellulare riconosce alcuni precursori, i quali possono consentire un'adeguata prevenzione della malattia. I precursori sono

rappresentati dallo spettro della Neoplasia Intraepiteliale Squamosa (LIN, Laryngeal Intraepithelial Neoplasia). La LIN consiste nella modificazione displastica dell'epitelio malpighiano della laringe, il quale, in senso basale-superficiale, modifica le sue caratteristiche assumendo, macroscopicamente, un aspetto di leucoplachia o eritroplachia. La LIN è suddivisa in 3 gradi. Maggiore è il grado, più alto è il rischio di trasformazione in carcinoma infiltrante. I gradi più bassi possono anche regredire se viene rimossa la componente irritativa/infiammatoria (e.g., fumo di tabacco).

In una percentuale inferiore al 5% la laringe può essere interessata da altri tumori epiteliali quali i carcinomi delle ghiandole salivari minori, i quali insorgono principalmente a livello delle ghiandole sottomucose delle corde vocali false, i carcinomi neuroendocrini e i carcinomi verrucosi [21].

7. TNM

Con la valutazione clinica, attraverso quindi la videolaringoscopia e l'imaging, è possibile classificare il tumore secondo il TNM clinico (cTNM). Il TNM è applicabile solo ai carcinomi laringei e non ai tumori laringei non epiteliali. È necessaria successivamente una conferma istologica della patologia per determinare il TNM patologico. Anche per classificare l'estensione regionale, cioè le metastasi linfonodali del distretto cervicale (N), è importante la valutazione clinica e l'imaging [22].

Valutazione del T

TX	Il tumore primitivo non può essere valutato
T0	Non c'è evidenza di tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ

A seconda della localizzazione della neoplasia il T varia.

Sopraglottico

T1	Il tumore è limitato ad una sottosedo della sovraglottide; vi è una normale mobilità della corda vocale.
T2	Il tumore invade la mucosa di più di una delle sottosedi adiacenti della sovraglottide o si estende alla glottide o a una regione al di fuori della sovraglottide (mucosa della base della lingua, parete mediale del seno piriforme) senza fissità laringea.
T3	Il tumore è limitato alla laringe con fissità della corda vocale e/o invasione di una delle seguenti strutture: area retrocricoidea, spazio preepiglottico, spazio paraglottico e/o corticale interna della cartilagine tiroidea.
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o tessuti extralaringei come trachea, tessuti molli del collo come muscoli intrinseci ed estrinseci della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), muscoli nastriformi, ghiandola tiroide o esofago.
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, circonda l'arteria carotide o le strutture mediastiniche.

Glottico

T1	Il tumore è limitato alle corde vocali con normale mobilità. È suddiviso ulteriormente in T1a se coinvolge una solo corda vocale e T1b se coinvolge entrambe le corde vocali.
T2	Il tumore si estende alla sopraglottide o sottoglottide e/o determina un'alterata mobilità della corda vocale.
T3	Il tumore è limitato alla laringe con una corda vocale fissa e/o invasione dello spazio paraglottico e/o invasione della corticale interna della cartilagine tiroidea.
T4a	Il tumore si diffonde oltre la cartilagine tiroidea e/o tessuti extralaringei come trachea, tessuti molli del collo come muscoli intrinseci ed estrinseci della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), muscoli sottoioidei, tiroide o esofago.
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, coinvolge l'arteria carotide o le

	strutture mediastiniche.
--	--------------------------

Subglottico

T1	Il tumore è limitato alla sottoglottide.
T2	Il tumore interessa le corde vocali con normale o alterata mobilità di esse.
T3	Il tumore è limitato alla laringe con fissità della corda vocale.
T4a	Il tumore invade la cartilagine tiroidea e/o tessuti extralaringei come trachea, tessuti molli del collo come muscoli intrinseci ed estrinseci della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), muscoli sottoioidei, tiroide o esofago.
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale, coinvolge l'arteria carotide o le strutture mediastiniche.

Valutazione dell'N

Valutazione dei linfonodi regionali.

N1	Metastasi di un singolo linfonodo ipsilaterale, con dimensione massima di 3 cm, senza estensione extranodale.
N2a	Metastasi di un singolo linfonodo ipsilaterale, con dimensione dai 3 cm ai 6 cm, senza estensione extranodale.
N2b	Metastasi di multipli linfonodi ipsilaterali, con dimensioni massime fino ai 6 cm, senza estensione extranodale.
N2c	Metastasi linfonodali bilaterali o controlaterali, con dimensioni massime fino ai 6 cm, senza estensione extranodale.
N3a	Metastasi in un linfonodo di grandezza maggiore di 6 cm senza estensione extranodale.
N3b	Metastasi di uno o più linfonodi con estensione clinica extranodale.

Valutazioni delle metastasi a distanza

M0	Assenza di metastasi a distanza.
M1	Presenza di metastasi a distanza.

8. STADIAZIONE

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3 T1, T2, T3	N0	M0
Stadio IVa	T4a T1, T2, T3, T4a	N0, N1 N2	M0 M0
Stadio IVb	T4b Qualunque T	Qualunque N N3	M0 M0
Stadio IVc	Qualunque T	Qualunque N	M1

9. OPZIONI TERAPEUTICHE

I carcinomi laringei di basso stadio (Tis, T1N0 e T2N0) hanno una probabilità di guarigione dell'80-90% a fronte di un 60% dei tumori avanzati. I trattamenti utilizzabili possono essere chirurgici, radioterapici o chemioterapici.

9.1 Neoplasie sovraglottiche

Le neoplasie sovraglottiche senza fissità della laringe e senza metastasi linfonodali (T1-T2N0, e alcuni T3N0) possono essere trattate con trattamenti conservativi come la radioterapia esclusiva, la chirurgia laser transorale o la chirurgia open. La radioterapia adiuvante (eventualmente associata a chemioterapia concomitante) viene indicata nei pazienti che, dopo chirurgia, presentano fattori sfavorevoli come margini chirurgici positivi, metastasi linfonodali o estensione extranodale. Le neoplasie T3, N0-N3 possono essere trattate con la chemioradioterapia

concomitante, la laringectomia parziale o totale seguita o meno da trattamento adiuvante in caso vi sia estensione extranodale o margini positivi. Talvolta in queste neoplasie si può iniziare il trattamento con la chemioterapia neoadiuvante e selezionare il trattamento locoregionale definitivo a seconda della risposta alla terapia sistemica (*i.e.*, chemioselezione). I pazienti con tumore T4a, N1-N3 sono generalmente trattati con la laringectomia totale associata a svuotamento laterocervicale ipsilaterale o bilaterale e seguita da radioterapia adiuvante (eventualmente associata a chemioterapia concomitante) [23].

9.2 Neoplasie glottiche

Gli stadi iniziali del carcinoma glottico (Tis, T1N0 e T2N0) possono essere trattati con la radioterapia esclusiva, la chirurgia laser transorale o la laringectomia parziale. Generalmente i Tis vengono trattati con la chirurgia transorale. Se la chirurgia è stata radicale i pazienti non ricevono ulteriori trattamenti. Nel caso invece vi siano margini positivi, i pazienti potranno essere sottoposti a chirurgia di allargamento o a trattamento adiuvante. I carcinomi glottici T3, N0-N1 sono generalmente trattati con la laringectomia parziale o totale e svuotamento laterocervicale ipsilaterale. Anche nelle neoplasie glottiche T3 è possibile effettuare un protocollo di chemioselezione. I carcinomi glottici T4a, N0-N3 possono essere trattati con la laringectomia parziale o totale e svuotamento laterocervicale. Attualmente le neoplasie glottiche T3 ed alcuni piccoli tumori T4a con estensione anteriore sono candidabili anche a preservazione d'organo; questa può essere chirurgica attraverso la laringectomia parziale orizzontale (OPHL) di tipo II, ovvero una laringectomia sovracricoidea con asportazione del piano glottico e talvolta dell'aritenoido (OPHL II + ARY) omolaterale al tumore e ricostruzione della via aerea attraverso una cricoioidoepiglottopessia (CHEP) o una cricoioidopessia (CHP); oppure di tipo III, cioè una laringectomia sovratracheale con asportazione anche dell'anello cricoideo e, laddove necessario, di una articolazione cricoaritenoidoidea (OPHL III + CAU), seguita da ricostruzione mediante una tracheoioideoepiglottopessia (THEP) o una tracheoiooidopessia (THP).

9.3 Neoplasie subglottiche

Il cancro subglottico è poco diffuso. I T1-T2 possono essere trattati con radioterapia, chirurgia transorale o se glottico-sottoglottico con laringectomia totale, che viene riservata agli stadi più avanzati, T3 e T4.

9.4 Neoplasie laringee avanzate: approccio chirurgico

La laringectomia totale implica la tracheostomia permanente e la perdita della voce con una separazione permanente del tratto respiratorio superiore da quello digestivo. All'intervento seguirà anche una riabilitazione per permettere al paziente di recuperare la capacità di comunicare attraverso metodi alternativi come ad esempio la voce esofagea, il laringofono (strumento desueto) o il posizionamento primario o secondario di una protesi fonatoria attraverso una fistola tracheoesofagea.

9.5 Neoplasie laringee avanzate: approccio non chirurgico

Il 5-fluorouracile (F) e il cisplatino (P) sono i farmaci di scelta per questi carcinomi e possono essere usati singolarmente o in associazione (PF). La chemioterapia può essere neoadiuvante oppure concomitante alla radioterapia adiuvante (in quest'ultimo scenario viene impiegato solo il P). Uno studio francese ha proposto l'uso dei taxani come il docetaxel (T) in combinazione alla terapia con PF (*i.e.*, schema TPF). I risultati mostrano una risposta migliore rispetto alla sola terapia con PF [24].

9.6 Neoplasia laringea ricorrente

Le neoplasie laringee ricorrenti senza metastasi linfonodali sono trattate con la chirurgia (inclusa la chirurgia laser transorale) o la radioterapia. Tuttavia, più dell'80% delle neoplasie ricorrenti sono localmente avanzate (rT3 o rT4) e quindi, generalmente, vengono trattate con la laringectomia totale o, meno frequentemente, con la laringectomia parziale [19].

9.7 Preservazione della laringe o laringectomia totale

Il trattamento delle neoplasie laringee avanzate è un argomento dibattuto. I pazienti considerati buoni candidati per la preservazione d'organo sono

generalmente affetti da tumori T3 con buona funzionalità laringea pre-trattamento e buone condizioni generali: questi pazienti possono essere sottoposti a una chemioradioterapia definitiva o a una chemioterapia neoadiuvante (*i.e.*, chemioselezione); in questo secondo caso si valuta poi la risposta al trattamento per decidere se proseguire con un trattamento non chirurgico (nei pazienti con buona risposta) oppure se eseguire una laringectomia totale (nei pazienti con malattia stabile o in progressione) [26]. Altri fattori importanti sono l'età, le comorbilità e la volontà del paziente [27]. Nei tumori T4, la verosimile necessità di trattamento adiuvante e gli effetti negativi che quest'ultima comporta nei confronti della funzionalità ipofaringolare rendono il trattamento di conservazione d'organo raramente percorribile.

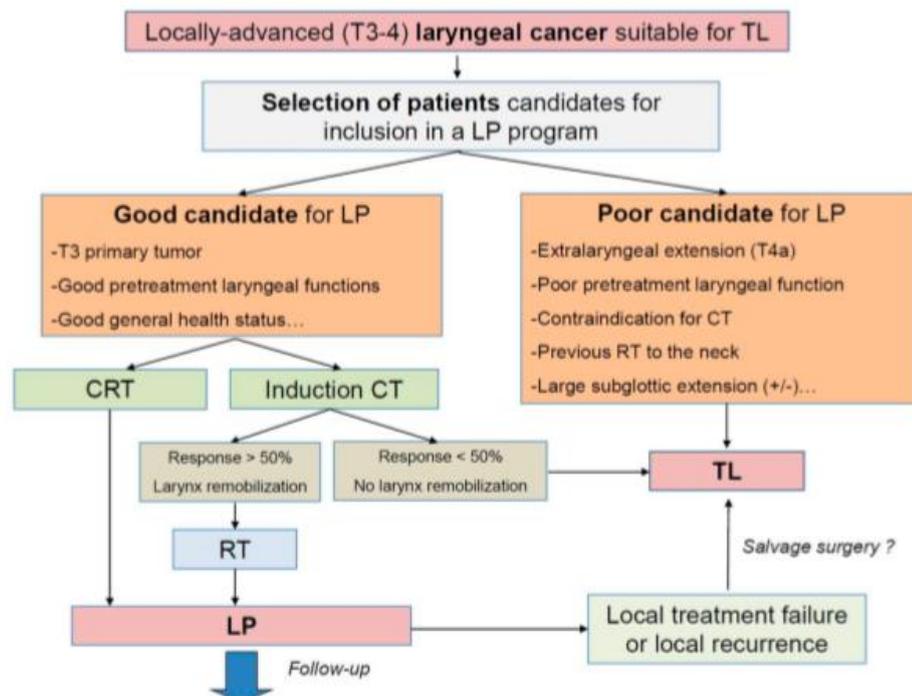


Figura 5. Strategia terapeutiche nei pazienti con neoplasia laringea localmente avanzata: laringectomia totale vs preservazione della laringe. TL: laringectomia totale; PL: preservazione della laringe; RT: radioterapia; CT: chemioterapia; CRT: chemioradioterapia.

10. SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio ha lo scopo di confrontare le diverse opzioni terapeutiche per il trattamento dei tumori laringei con dismotilità della cartilagine aritenoide.

La dismotilità aritenoidea è piuttosto frequente nei pazienti affetti da neoplasia laringea e nella pratica clinica questa dismotilità può essere classificata in “paresi/

ipomotilità” o “paralisi/fissazione”. La sola paralisi dell’aritenoido permette di classificare clinicamente la patologia in T3. I meccanismi che determinano la fissità dell’aritenoido sono quattro:

1. L’“effetto massa” dei carcinomi sovraglottici che si ripercuote sull’aritenoido o da invasione dello spazio paraglottico superiore (SPGS) o del muscolo tiroaritenoido.
2. Il coinvolgimento dello spazio paraglottico inferiore (IPGS) con estensione verso l’unità cricoaritenoidica (CAU).
3. L’infiltrazione dell’articolazione cricoaritenoidica (CAJ).
4. L’infiltrazione massiva della cartilagine cricoidea con invasione tumorale fino alla mucosa ipofaringea.

Recentemente Succo et al. hanno dimostrato che i pazienti con compromissione della motilità aritenoidica determinata da un meccanismo di tipo 3 o 4 hanno una sopravvivenza libera da disfunzione laringoesofagea peggiore se paragonati ai tumori caratterizzati da un pattern 2 di fissità, mentre hanno una sopravvivenza globale a 3 anni simile [28, 29].

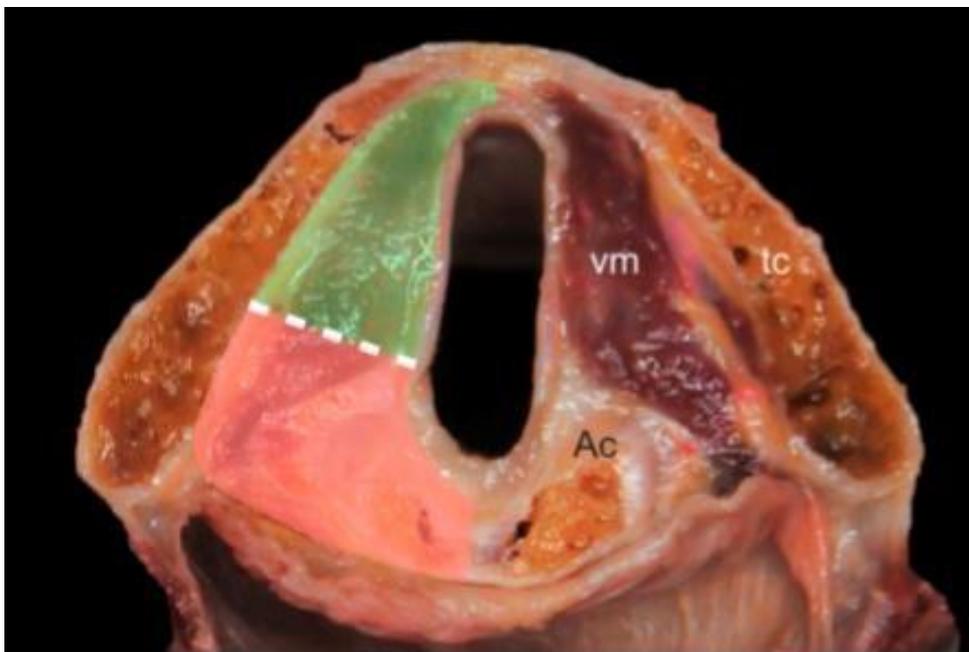


Figura 6. Magic plane: il piano tangente ai processi vocali dell’aritenoido e perpendicolare alla cartilagine tiroidea ipsilaterale. In verde lo spazio anteriore a questo piano e in rosso lo spazio posteriore.

I pattern 3 e 4 comprendono tutti quei tumori, i quali superano posteriormente il piano virtuale delimitato dalla linea tangente passante per il processo vocale dell’aritenoido e perpendicolare alla lamina tiroidea ipsilaterale, definito anche

“magic plane” [29].

Oggi giorno la risonanza magnetica (RMN) si è dimostrata essere estremamente utile come metodo per valutare, nei pazienti che presentano clinicamente fissità aritenoidea, la presenza di infiltrazione dell'unità cricoaritenoidea (CAU) e l'infiltrazione dello spazio paraglottico inferiore (IPGS). Dunque, la RMN può essere usata per valutare in modo affidabile il coinvolgimento dell'aritenoide e la compartimentalizzazione anteriore o posteriore del carcinoma laringeo.

Il razionale dello studio è verificare se la compartimentalizzazione anteriore o posteriore (valutata clinicamente e radiologicamente) del tumore alla laringe incide sulla prognosi dei pazienti sottoposti a laringectomia orizzontale parziale aperta (OPHL), e verificare se la laringectomia totale (TL) riduce gli svantaggi prognostici dei pazienti con cancro T3 e T4 a compartimentalizzazione posteriore [29, 31, 32].

Il motivo per il quale un'estensione posteriore del tumore della laringe sia un fattore prognostico negativo è sconosciuto ma probabilmente è correlato ad una ridotta presenza di barriere anatomiche che permettono un'espansione extralaringea e linfatica del tumore.

Oggi giorno un paziente con un cancro laringeo cT3 con fissità aritenoidea può essere trattato con differenti opzioni terapeutiche: la laringectomia totale, la laringectomia parziale, la chemioradioterapia o la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia o da trattamento chemioradiante.

Tuttavia, ci sono delle evidenze che sembrano dimostrare come i pazienti con tumore posteriore possano beneficiare maggiormente della TL come trattamento primario in termini di sopravvivenza [32], sebbene questo trattamento sia un trattamento demolitivo, correlato a una maggiore morbilità e ad una riduzione importante della qualità della vita. Da ciò nasce l'importanza di identificare quale dovrebbe essere il trattamento di prima scelta in termini di probabilità di sopravvivenza nei pazienti con cancro laringeo con aritenoide fissa.

Per tentare di dare una risposta al problema, è stato disegnato uno studio multicentrico retrospettivo che vada a confrontare i diversi trattamenti ricevuti dai pazienti con tumori laringei e comparare i risultati di sopravvivenza. Finora la mancanza di letteratura a riguardo implica che ai pazienti venga offerto un diverso

trattamento basato più sull'esperienza e la filosofia del centro che sulla letteratura scientifica esistente.

11. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio prevede l'inclusione di pazienti affetti da carcinoma laringeo provenienti da diversi centri italiani e no: Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Ospedale Candiolo, Policlinico di Genova, Spedali Civili di Brescia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena e Bologna, Università di Cagliari, Ospedale di Vittorio Veneto, University of Erciyes.

Criteri di inclusione:

- Carcinoma squamoso della laringe non ricorrente
- Diagnosi clinica di aritenoidale "fissa" o "ipomobile"
- Uno dei seguenti trattamenti con scopo curativo:
 - Laringectomia totale (TL) con o senza (chemio)radioterapia [(C)RT]
 - Laringectomia parziale orizzontale (OPHL) di tipo II/III con o senza (C)RT
 - (C)RT con o senza TL di salvataggio
 - Chemioterapia (CT) neoadiuvante seguita da (C)RT con o senza TL di salvataggio
- Videolaringoscopia pre-trattamento, RMN o TC senza e con mezzo di contrasto pre-trattamento disponibile

Criteri di esclusione:

- Pregresso cancro o trattamento oncologico del distretto testa-collo
- Presenza di metastasi a distanza
- Cancro ipofaringeo
- Follow-up non disponibile

- Motilità aritenoidea pre-trattamento non valutata con videolaringoscopia
- Diagnosi clinica di motilità conservata

12. METODOLOGIA

È stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico e sono stati arruolati 391 pazienti affetti da carcinoma laringeo con compromissione della motilità aritenoidea, valutata in ciascun centro da un otorinolaringoiatra durante la visita pre-trattamento. Questa tesi di laurea riporta i risultati dell'analisi univariata preliminare del campione. Sono stati valutati l'Overall Survival (OS) e la Severe Laryngoesophageal Disease Free Survival (SLEDFS), determinata da eventi quali tracheostomia, gastrostomia percutanea e laringectomia di salvataggio. I dati sono stati analizzati usando un'analisi univariata con la curva di Kaplan-Meier e i gruppi prognostici sono stati paragonati con il Log-rank test, considerando come statisticamente significativo un p value <0,05.

12.1 ARYFIX: raccolta dei dati

È stato creato un database costituito dai seguenti campi ed è stato fornito ai vari centri partecipanti per la compilazione.

12.1.1 Demografia

- Acronimo: nome del centro e numero progressivo di paziente
- Data di nascita riportata come GG/MM/AAAA

12.1.2 Caratteristiche del paziente e del tumore

- Data della diagnosi o di prima valutazione (approssimazione di un mese)
- Età alla diagnosi o alla prima valutazione (in anni)
- Storia di fumo e numero di sigarette al giorno
- Stato di performance secondo Karnofsky alla diagnosi
- Storia di abuso alcolico
- Localizzazione del tumore:

- Sovraglottico
- Glottico
- Sottoglottico
- Grado
 - G1= ben differenziato
 - G2= moderatamente differenziato
 - G3= poco differenziato
- Variante del carcinoma a cellule squamose (CCS o SSC) individuate dai patologi
- Categoria T riportata come pT per i pazienti che hanno ricevuto un intervento chirurgico come trattamento primario e cT per i pazienti che non hanno ricevuto un intervento chirurgico primario come trattamento
- Categoria N riportata come pN per i pazienti che hanno ricevuto un intervento chirurgico come trattamento primario e cN per i pazienti che non hanno ricevuto un intervento chirurgico primario come trattamento
- Numero di linfonodi positivi nei pazienti che ha ricevuto un trattamento chirurgico
- Invasione perineurale
- Invasione linfovascolare
- Stato dei margini
 - R0 = margini negativi
 - R1 = margini microscopicamente positivi
 - R2 = margini macroscopicamente positivi

12.1.3 Trattamento ricevuto dai pazienti:

- Chemioterapia neoadiuvante
 - Numero di cicli
 - Schema di trattamento: TPF (taxano + platino + 5-fluorouracile), TP (taxano + platino), PF (platino + 5-fluorouracile), TF (taxano + 5-fluorouracile), altro schema
 - Eventuale impiego del carboplatino al posto del cisplatino nella terapia

neoadiuvante

- Risposta alla terapia neoadiuvante (basato sui criteri RECIST 1.1);
 - CR (risposta completa): scomparsa di tutte le lesioni misurabili;
 - PR (risposta parziale): riduzione della lesione $\geq 30\%$;
 - SD (malattia stabile): riduzione della lesione $< 30\%$ o aumento della lesione $< 20\%$;
 - PD (progressione di malattia): comparsa di nuove lesioni (*e.g.*, metastasi) o aumento della lesione $\geq 20\%$;

- Chirurgia primaria
 - Chirurgia primaria: TL od OPHL
 - Svuotamento laterocervicale: unilaterale o bilaterale
 - Radioterapia adiuvante
 - Chemioterapia concomitante

- Trattamento non chirurgico
 - Radioterapia definitiva
 - Chemioterapia concomitante

- Chirurgia di salvataggio per persistenza o recidiva di malattia
 - Laringectomia totale o parziale

12.1.4 Informazioni di follow-up:

- Data di ultimo contatto
- Sopravvivenza globale (OS) all'ultimo contatto
- Data di diagnosi di disfunzione laringoesofagea severa
 - Indicazioni alla gastrostomia
 - Tracheostomia
 - Laringectomia totale

- Polmonite da aspirazione
- Aspirazione non responsiva alla logopedia

12.2 Re-rating dei casi inclusi

Al momento è in corso la seconda fase dello studio: è stato creato un database online dove sono state raccolte per ogni paziente la videolaringoscopia pre-trattamento e le immagini RMN e/o TC pre-trattamento (DICOM files). È stato chiesto ai vari centri partecipanti di proporre dei raters otorinolaringoiatri per valutare ciascuna videolaringoscopia pre-trattamento e raters radiologi per valutare l'imaging.

Ogni caso viene brevemente presentato riassumendo la storia del paziente (sintomi, tempi di insorgenza e peggioramento) e mostrando ai partecipanti il video dell'endoscopia a fibre ottiche. Dopo uno studio adeguato i partecipanti dovranno valutare se l'aritenoidoide è "normale", "ipomobile" o "fissa". Per i radiologi è invece disponibile una descrizione generale del paziente, la prima valutazione clinica e i risultati della biopsia. A ogni radiologo verrà chiesto di valutare se l'estensione del tumore è "limitata al compartimento laringeo anteriore" o "estesa al compartimento laringeo posteriore", usando come punto di riferimento il piano paracoronale tangente al processo vocale dell'aritenoidoide e perpendicolare alla lamina tiroidea. La motilità aritenoidica e la compartimentalizzazione radiologica del tumore saranno quindi classificati a seconda del giudizio di maggioranza dei raters. In caso di parità, i casi verranno discussi sino a raggiungimento di un consenso o sino all'esclusione del caso. Questa fase dello studio è attualmente in corso e non sono pertanto disponibili dati preliminari.

12.3 Analisi dei dati

I risultati dell'indagine saranno valutati con la stima dell'accordo tra i valutatori (attraverso la percentuale di concordanza e il calcolo della kappa di Cohen). Verranno quindi costruiti dei modelli di sopravvivenza multivariati (utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox) che valutino la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da recidiva, la sopravvivenza libera da recidiva locale, la

sopravvivenza libera da recidiva regionale, la sopravvivenza libera da recidiva a distanza e la sopravvivenza libera da disfunzione laringoesofagea severa, includendo variabili prognostiche più rilevanti in accordo con la più recente letteratura. La motilità aritenoidea e la compartimentalizzazione radiologica del tumore, riclassificate come indicato in precedenza, saranno incluse nei modelli. L'effetto della strategia di trattamento sugli outcomes di sopravvivenza sarà usato per gerarchizzare le opzioni di trattamento.

12.4 Risultati attesi e applicazioni future dei dati

L'ipotesi primaria dello studio è che gli schemi di trattamento comprendenti la TL con o senza trattamento adiuvante siano associati alla migliore sopravvivenza globale.

Una volta stabilita la gerarchia di efficacia dei diversi schemi di trattamento in questa coorte retrospettiva, verrà organizzato uno studio multicentrico prospettico per ottenere un migliore livello di evidenza in merito.

13. RISULTATI

13.1 Informazioni demografiche

La popolazione del nostro studio è composta da 391 pazienti, con età media di 64 anni, di cui 349 sono maschi e 42 sono femmine. I fumatori attivi al momento della diagnosi sono 91, 78 i fumatori pregressi, 31 non hanno mai fumato e 6 pazienti di cui il dato non è disponibile. Tra i consumatori di alcol oltre il limite di rischio per genere (>1 unità alcolica nella femmina, >2 unità alcoliche nel maschio) figurano 123 pazienti con storia passata di abuso di alcol, 26 bevitori attivi al momento della diagnosi, 50 non bevitori e 7 di cui non si conosce il dato.

13.2 Informazioni di stadiazione

Secondo l'VIII edizione del TNM, 225 tumori sono classificati come T3, 137 come T4a e 23 come T2. Sulla base della valutazione endoscopica preoperatoria 209 pazienti presentavano ipomotilità aritenoidea e 182 presentavano fissità aritenoidea.

13.3 Informazioni relative al trattamento

All'interno della nostra coorte 179 pazienti (45,8%) sono stati trattati da principio con laringectomia totale, mentre 210 (53,7%) con preservazione d'organo, di cui 110 con OPHL di tipo II (82 IIa, 28 IIb) e 32 con OPHL di tipo III (28 IIIa, 4 IIIb). In 141 casi (44,2%) la chirurgia è stata seguita da trattamento adiuvante (101 solo RT, 40 CRT concomitante).

13.4 Dati di sopravvivenza

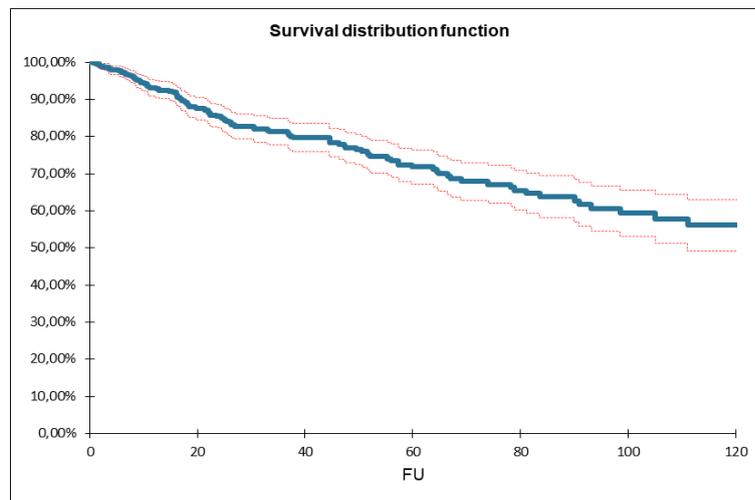


Figura 7. Il grafico mostra la sopravvivenza globale della popolazione.

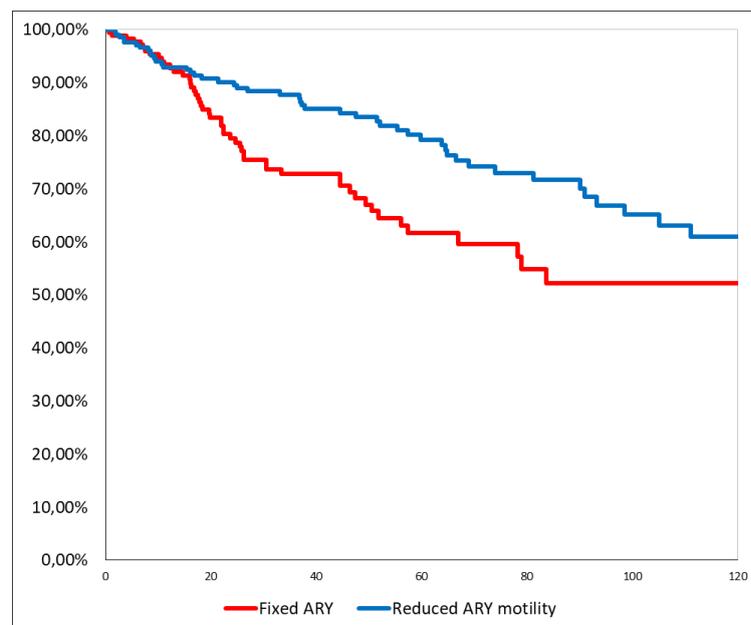


Figura 8. Il grafico mostra la sopravvivenza dei pazienti con ipomotilità aritenoidea e fissità aritenoidea.

L'OS a 3 anni è risultata dell'81,3%, mentre a 5 anni è del 71,8%. Con un modello di analisi univariata è stata valutata la sopravvivenza globale in relazione ad alcune variabili dal potenziale valore prognostico (*Figura 7*).

Per quanto riguarda il grado di dismotilità aritenoidea i pazienti con aritenoide fissa hanno presentato una OS a 5 anni del 61,6% mentre i pazienti con aritenoide ipomobile hanno mostrato una OS a 5 anni del 79,2%. Confrontando le due curve di sopravvivenza tramite il test log-rank, si conclude come la OS sia migliore nei pazienti con ipomotilità aritenoidea rispetto a quelli con fissità aritenoidea ($p=0,007$) (*Figura 8*).

210 pazienti sono stati trattati con trattamento conservativo, mentre 179 hanno ricevuto laringectomia totale. L'OS a 5 anni è dell'81,0% nei primi e del 57,7% nei secondi. La differenza di OS tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa ($p=0,0004$).

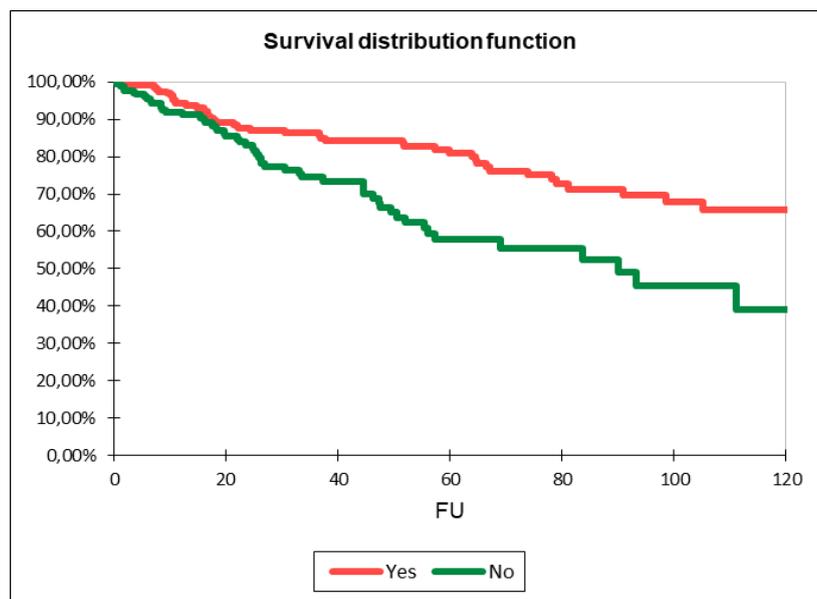


Figura 9. Differenza di sopravvivenza dei pazienti trattati con trattamento conservativo (YES) e laringectomia totale (NO).

È stata valutata la OS mettendo i vari schemi di trattamento a confronto: vi sono 70 pazienti non sottoposti a trattamento chirurgico (OS a 5 anni 66,4%), 179 sottoposti a laringectomia totale (OS a 5 anni 57,7%), 28 sottoposti a OPHL di tipo IIb (OS a 5 anni 75,6%), 2 sottoposti a OPHL di tipo IIIb (OS a 5 anni 100%), 82 sottoposti a OPHL di tipo IIa (OS a 5 anni 90,2%) e 28 sottoposti a OPHL di tipo IIIa

(OS a 5 anni 92,4%). Confrontando i risultati ottenuti si noti come la OS dei pazienti sottoposti al trattamento chirurgico parziale senza sacrificio dell'epiglottide sia superiore rispetto a quella dei pazienti sottoposti a trattamento non chirurgico (OPHL IIa vs trattamento non chirurgico $p=0,001$; OPHL IIIa vs trattamento non chirurgico $p=0,017$) e superiore rispetto ai pazienti sottoposti a laringectomia totale (OPHL IIa vs TL $p=0,0001$; OPHL IIIa vs TL $p=0,008$). Comparando le OS tra il trattamento chirurgico parziale di tipo IIa e di tipo IIb, si nota come la sopravvivenza sia maggiore tra i pazienti trattati con OPHL di tipo IIa ($p=0,020$). Il confronto della OS tra gli altri trattamenti ha dato risultati non statisticamente significativi.

I pazienti sottoposti a (chemio)radioterapia adiuvante sono 141 (OS a 5 anni 61,5%), mentre 248 pazienti (OS a 5 anni 76,4%) non hanno ricevuto il trattamento adiuvante. La sopravvivenza globale tra i due è maggiore nella coorte dei pazienti che non ha ricevuto trattamento adiuvante ($p=0,004$).

Tra i pazienti andati incontro a preservazione d'organo quelli sottoposti a CRT hanno una OS a 5 anni del 74,8%, del 32,4% i pazienti sottoposti alla sola RT e dell'87,6% i pazienti sottoposti a chirurgia conservativa. Confrontando i dati fra loro si nota come i pazienti sottoposti a RT esclusiva abbiano una sopravvivenza minore rispetto sia ai pazienti sottoposti a chirurgia conservativa ($p<0,0001$), sia ai pazienti sottoposti a CRT. I pazienti chirurgici hanno anche una OS maggiore di

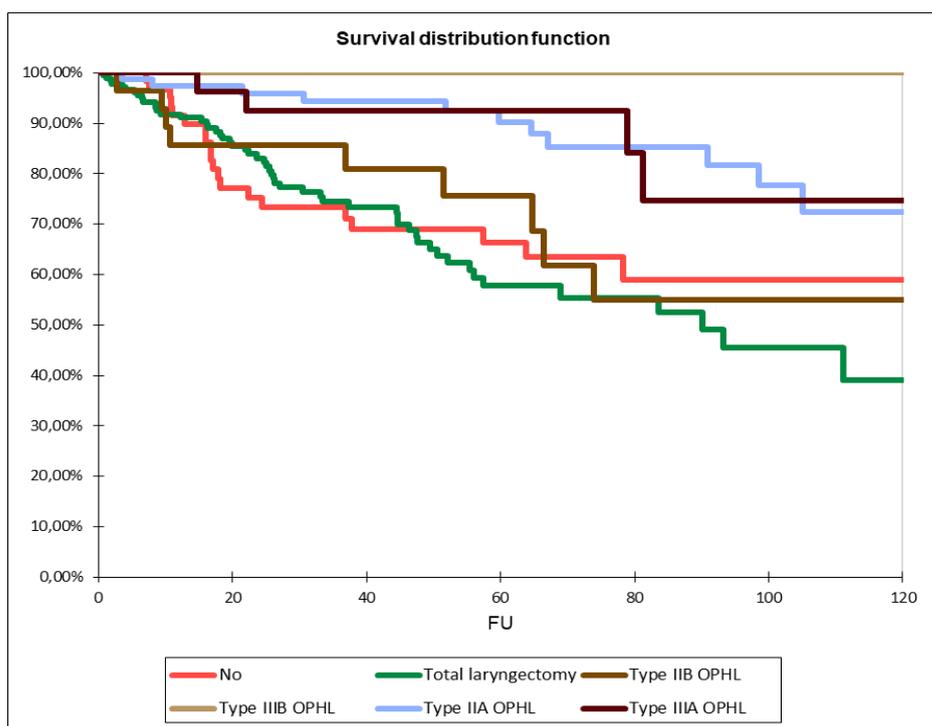


Figura 10.
Sopravvivenza a seconda del tipo di trattamento.

quelli sottoposti a CRT, ma il dato non è statisticamente significativo ($p=0,121$).

In base alla localizzazione della neoplasia vi sono 125 pazienti con neoplasia sovraglottica (OS a 5 anni 67,9%), 4 pazienti con neoplasia sottoglottica (OS a 5 anni 0,0%) e 260 pazienti con neoplasia glottica (OS a 5 anni 74,9%). Confrontando le diverse sopravvivenze globali si vede che la sopravvivenza della neoplasia sovraglottica sia migliore di quella della neoplasia sottoglottica ($p=0,002$) e peggiore di quella della neoplasia glottica ($p=0,069$). Di conseguenza, la OS della neoplasia glottica è migliore di quella sottoglottica ($p=0,0005$).

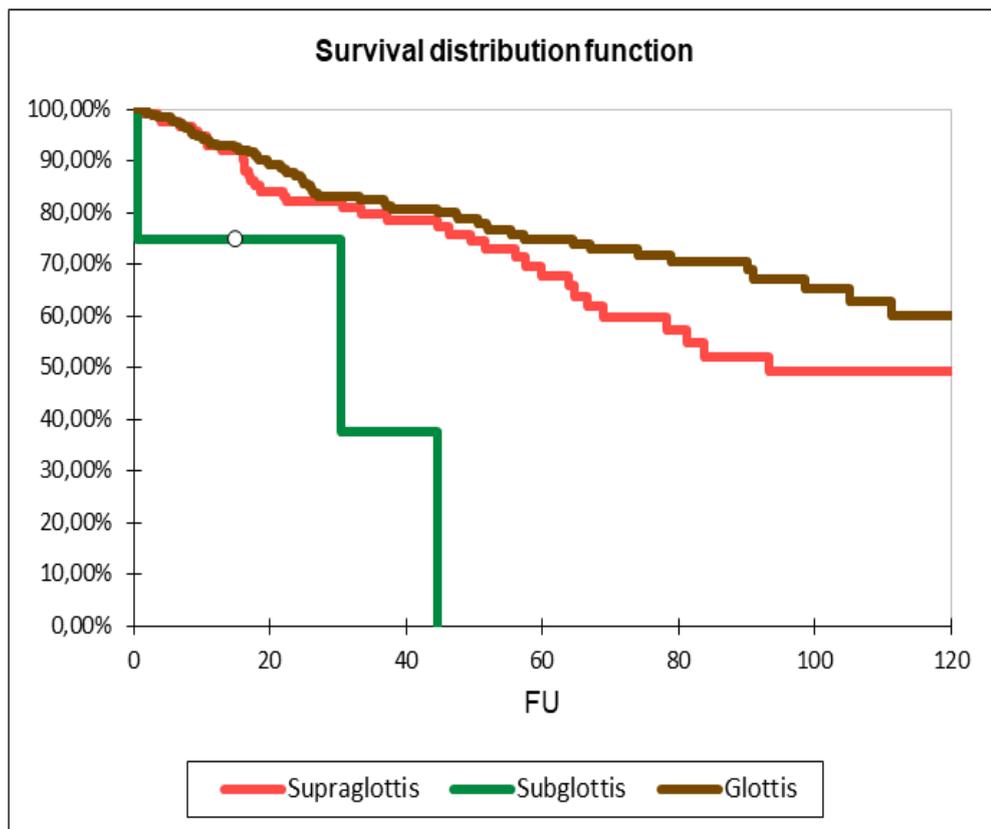


Figura 11. Sopravvivenza in base alla localizzazione della neoplasia.

Riguardo al parametro T del TNM, le due coorti principali sono T4a che include 137 pazienti e T3 che ne include 225 pazienti. L'OS a 5 anni dei T3 è dell'80,1% e quella dei T4a è del 54,9%. Vi è quindi una sopravvivenza maggiore nei tumori T3 rispetto ai T4a ($p<0,0001$).

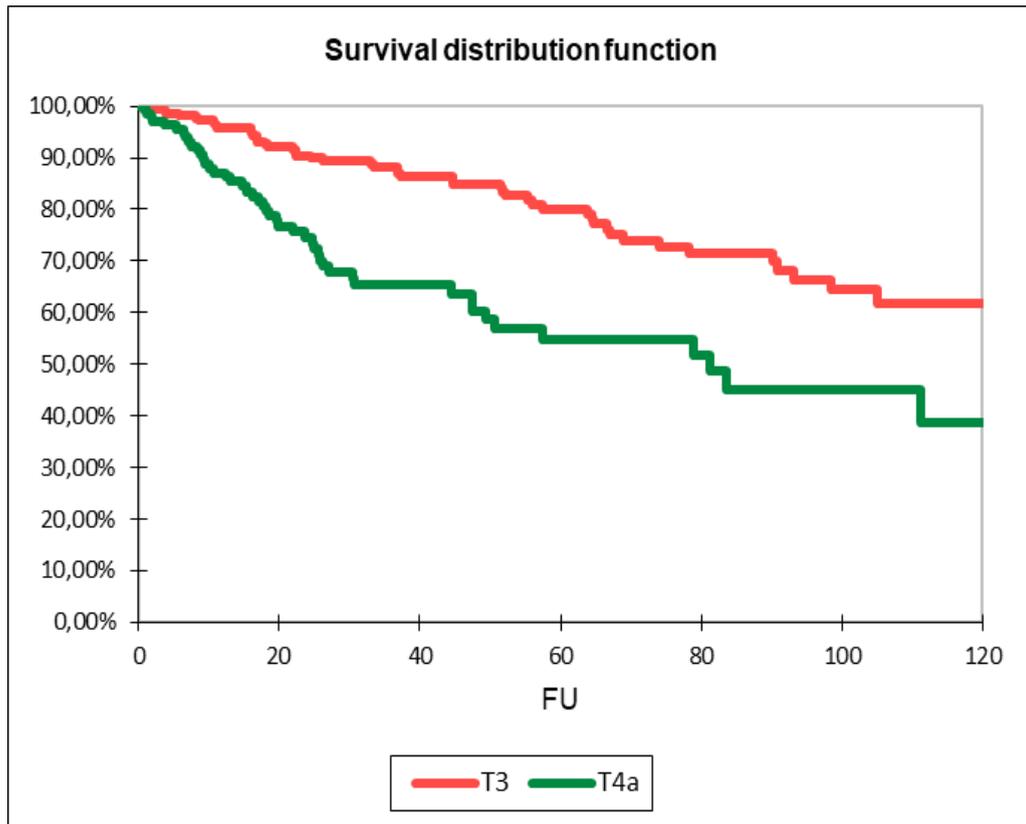


Figura 12. Sopravvivenza in base al parametro T.

La valutazione delle metastasi linfonodali ha evidenziato tre gruppi: N0, comprendente 260 pazienti, N+ ENE- dove vi è coinvolgimento linfonodale senza estensione extranodale, comprendente 82 pazienti, e N+ ENE+ dove vi è invasione linfonodale che oltrepassa la capsula linfonodale, comprendente 47 pazienti.

L'OS a 5 anni nei pazienti N0 è risultata del 75,6%, negli N+ ENE- del 68,1% e negli N+ ENE+ del 54,2%. Confrontando le diverse OS si nota come gli N0 abbiano una sopravvivenza maggiore rispetto agli N+ ENE+ ($p=0,0002$), mentre pur senza significatività statistica, come il gruppo N0 abbia una migliore sopravvivenza degli N+ ENE- ($p=0,062$) e gli N+ ENE- una sopravvivenza migliore degli N+ ENE+ ($p=0,098$).

È stata inoltre valutata l'invasione perineurale e si sono ottenute 3 coorti: una con 72 pazienti in cui non si hanno informazioni sull'invasione (Pnx) (OS a 5 anni 69,5%), un'altra coorte costituita da 119 pazienti in cui l'invasione perineurale microscopica è presente (Pn1) (OS a 5 anni 62,4%) e una terza coorte di 198 pazienti in cui non è presente invasione perineurale (Pn0) (OS a 5 anni del 76,6%). Confrontando i dati si vede come i pazienti senza invasione perineurale abbiano

una sopravvivenza migliore dei pazienti con invasione perineurale ($p=0,001$).

È stata valutato lo stato dei margini dopo la chirurgia e si sono ottenute 3 coorti: una con 69 pazienti di cui non si hanno informazioni sullo stato dei margini (OS a 5 anni 66,4%), un'altra coorte costituita da 299 pazienti in cui i margini sono risultati negativi (OS a 5 anni 73,9%) e una terza coorte di 21 pazienti in cui i margini sono risultati microscopicamente coinvolti da malattia (OS a 5 anni 55,9%). La differenza tra tali gruppi non è risultata statisticamente significativa ($p=0,187$).

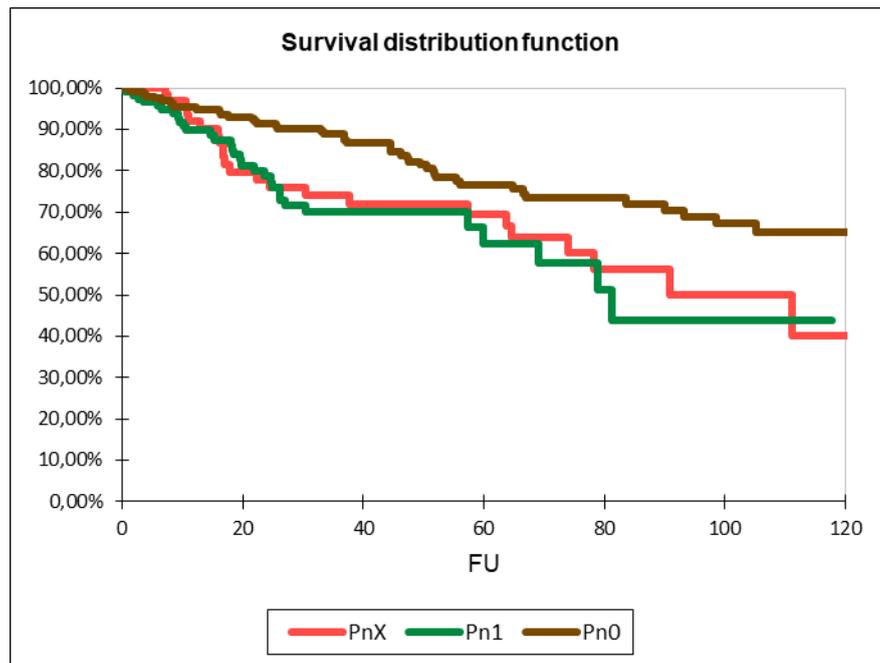


Figura 13. Sopravvivenza valutata in base all'invasione perineurale.

È stata valutata l'invasione vascolare e si sono ottenuti 3 gruppi: uno con 72 pazienti in cui non si hanno informazioni sull'invasione vascolare (VX) (OS a 5 anni 69,5%), un altro gruppo costituito da 119 pazienti in cui l'invasione vascolare è presente (V1) (OS a 5 anni 55%) e un terzo di 198 pazienti in cui non è presente l'invasione vascolare (V0) (OS a 5 anni 78,5%). Confrontando i gruppi si vede come i pazienti senza invasione vascolare abbiano una migliore sopravvivenza ($p<0,0001$).

13.5 Valutazione della SLEDFS

Per la valutazione della SLEDFS (severe laryngoesophageal dysfunction free survival) sono stati considerati gli eventi avversi gravi come la necessità di eseguire una tracheostomia, una gastrostomia o una laringectomia totale di salvataggio o funzionale. Si è visto che a 5 anni l'85,4% dei pazienti che ha avuto un trattamento conservativo non ha presentato disfunzione laringoesofagea severa. La SLEDFS a 10 anni in questi pazienti è risultata a sua volta dell'85,4%. Considerando i 206 pazienti inclusi in questa analisi, 31 non hanno mai fumato (0 nella figura 14), 91 erano fumatori attivi al momento della diagnosi (1 nella figura 14), 78 erano fumatori pregressi al momento della diagnosi (2 nella figura 14) e di 6 non si hanno dati in merito. La SLEDFS a 5 anni nei non fumatori è del 90,3%, nei pregressi fumatori è del 92,1% e nei fumatori attivi al momento della diagnosi del 79,7%. La possibilità quindi di perdere la funzionalità laringoesofagea è risultata maggiore nei pazienti fumatori attivi al momento della diagnosi rispetto sia ai fumatori pregressi ($p=0,018$) che ai non fumatori ($p=0,845$).

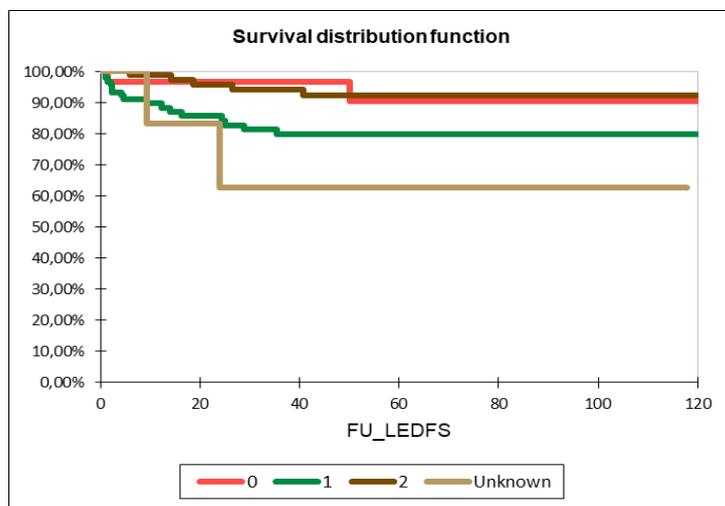


Figura 14. SLEDFS tra fumatori, non fumatori e fumatori pregressi.

Per quanto riguarda il consumo di alcol sono stati identificati 123 pazienti senza una storia passata di abuso, 26 pazienti bevitori attivi oltre il succitato limite di rischio al momento della diagnosi, 50 pazienti pregressi bevitori e di 7 non viene riportato il dato in anamnesi. Nei pazienti non bevitori la SLEDFS a 5 anni è risultata dell'82,3%, nei bevitori attivi del 90,2% e nei pregressi bevitori del 93,2% dei casi ($p=0,193$).

Per quanto riguarda il sito di localizzazione della neoplasia, nel gruppo di pazienti

trattati conservativamente ci sono 149 pazienti con neoplasia glottica e 57 con neoplasia sovraglottica. La SLEDFS a 5 anni nei due gruppi è risultata rispettivamente dell'85,0% e dell'86,6%. Il confronto tra i due dati non è risultato statisticamente significativo ($p=0,775$).

In base al parametro T, nel sottogruppo di pazienti sottoposti a conservazione d'organo vi sono 150 tumori T3 (SLEDFS a 5 anni 87%), 32 tumori T4a (SLEDFS a 5 anni 74,7%) e 20 tumori T2.

Confrontando i diversi risultati si nota come i tumori T3, rispetto ai T4a, abbiano una maggior sopravvivenza libera da disfunzione laringoesofagea severa ($p<0,031$).

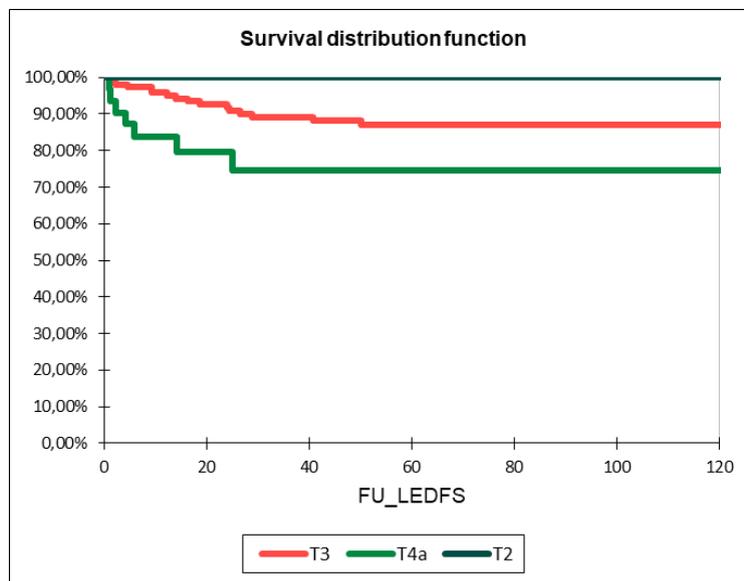


Figura 15. SLEDFS in base al parametro T.

In base al diverso tipo di trattamento conservativo attuato, i pazienti sottoposti a protocollo di conservazione d'organo sono stati raggruppati in 3 coorti: 66 pazienti hanno ricevuto un trattamento non chirurgico e hanno mostrato una SLEDFS a 5 anni del 79,9%, 110 pazienti sono stati sottoposti a OPHL di tipo II e hanno mostrato una SLEDFS a 5 anni del 91,6% e 30 pazienti sono stati sottoposti a OPHL di tipo III e hanno mostrato una SLEDFS a 5 anni del 73,9% dei casi. Si nota quindi come i pazienti che sono andati incontro a OPHL di tipo II abbiano una SLEDFS a 5 anni maggiore rispetto sia ai pazienti trattati in modo non chirurgico ($p=0,049$), sia rispetto ai pazienti trattati con OPHL di tipo III ($p=0,016$). I pazienti trattati con OPHL di tipo III rispetto ai non chirurgici hanno una SLEDFS minore anche se il dato non è statisticamente significativo ($p=0,644$).

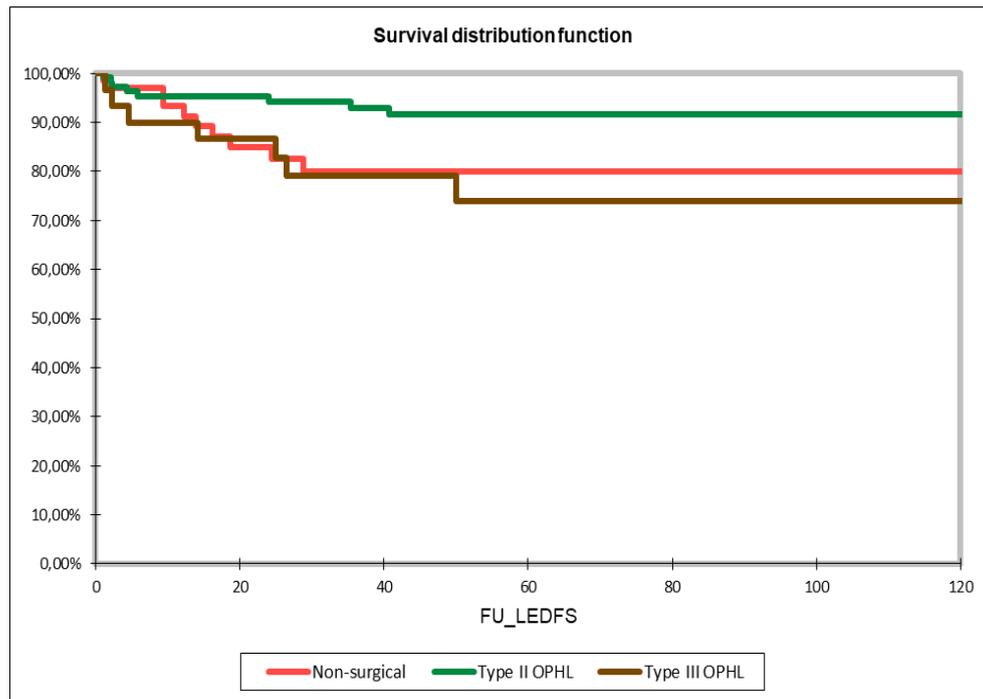


Figura 16. SLEDFS in base al tipo di trattamento conservativo.

Considerando il trattamento adiuvante per il gruppo che ha preservato l'organo, 181 pazienti non sono stati sottoposti ad alcun trattamento adiuvante (SLEDFS a 5 anni 84,7%), mentre 25 pazienti hanno ricevuto un trattamento di chirurgia parziale seguito da radioterapia adiuvante (SLEDFS a 5 anni 92%). Il confronto tra i due gruppi è risultato statisticamente non significativo ($p=0,606$).

In base al diverso tipo di trattamento non chirurgico i pazienti sono raggruppabili in 2 coorti: 44 pazienti sono stati sottoposti a RT esclusiva (SLEDFS a 5 anni 63,1%) e 30 pazienti sono stati sottoposti a CRT (SLEDFS a 5 anni 86,2%). Si ricorda che i 140 pazienti che hanno ricevuto un trattamento chirurgico conservativo hanno mostrato una SLEDFS a 5 anni dell'87,6%. Si nota come i pazienti che hanno subito RT esclusiva abbiano una minor probabilità di preservare la funzionalità laringoesofagea a 5 anni rispetto ai pazienti trattati con chirurgia parziale ($p=0,019$). I pazienti trattati con CRT hanno SLEDFS inferiore rispetto al gruppo chirurgico, anche se il dato non è statisticamente significativo ($p=0,644$).

13.6 Chirurgia di salvataggio

Tra i pazienti che hanno effettuato trattamenti conservativi ci sono 9 pazienti che

successivamente sono stati sottoposti a chirurgia di salvataggio (OS a 5 anni 62,5%), mentre 197 non hanno avuto necessità di una chirurgia di salvataggio (OS a 5 anni 81,6%). Tale differenza è risultata non statisticamente significativa ($p=0,080$).

13.7 Sopravvivenza correlata alla motilità aritenoidea

Considerando la motilità aritenoidea nei pazienti che sono stati trattati con preservazione d'organo sono risultati 58 pazienti con aritenoide fissa (OS a 5 anni 64,6%) e 148 con aritenoide ipomobile (OS a 5 anni 85,9%). I pazienti con ipomotilità aritenoidea hanno quindi dimostrato una sopravvivenza maggiore rispetto a quelli con fissità aritenoidea ($p=0,001$) anche nell'ambito dei trattamenti di conservazione d'organo.

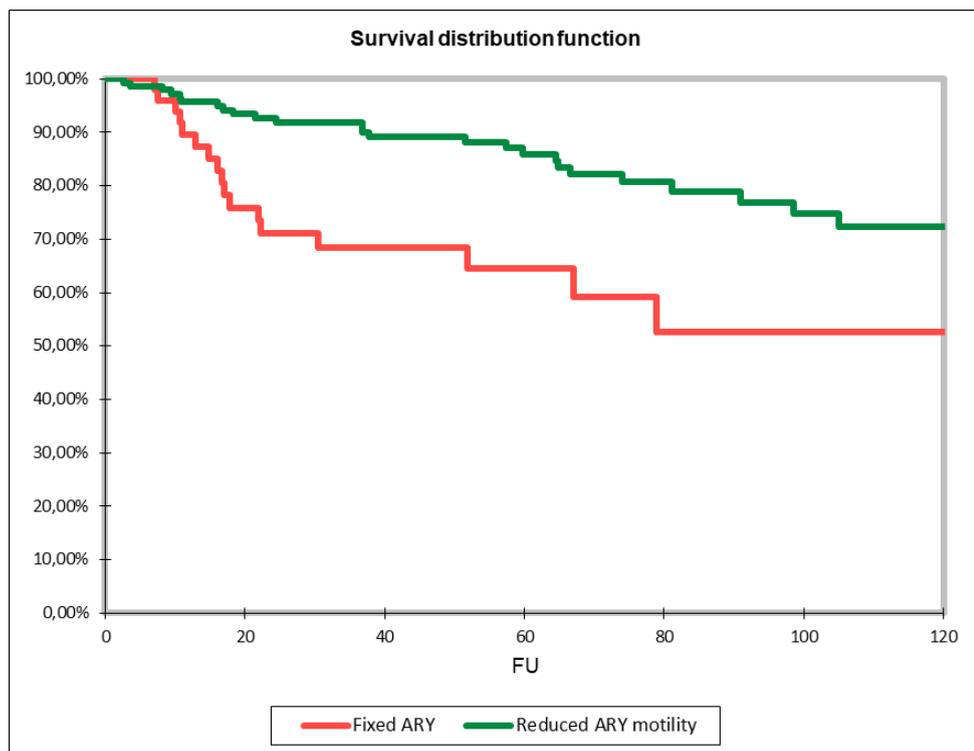


Figura 17. Viene mostrata la sopravvivenza dei pazienti con alterata motilità dell'aritenoide nei trattamenti di preservazione d'organo.

13.7.1 Fissità aritenoidea

Valutando invece le strategie terapeutiche adottate nei pazienti con fissità aritenoidea, 122 pazienti hanno ricevuto una laringectomia totale (OS a 5 anni 58,9%), 24 una CRT (OS a 5 anni 73,7%), 16 hanno ricevuto una OPHL di tipo II (OS a 5 anni 66,9%), 12 una RT esclusiva (OS a 2 anni 35,6%; non è risultata disponibile la stima a 5 anni), mentre 8 pazienti hanno ricevuto una OPHL di tipo III (OS a 5 anni 71,4%). Confrontando le diverse OS, vediamo che la sopravvivenza è inferiore nel gruppo della RT esclusiva, mentre gli altri gruppi hanno una sopravvivenza simile tra loro, nonostante la fissità dell'aritenoido. L'OS a 5 anni è risultata migliore nei pazienti che hanno subito CRT ma senza significatività statistica. Gli unici due confronti con significatività statistica sono quelli tra OPHL di tipo II e RT esclusiva, nel quale si nota una maggiore OS tra i pazienti trattati con chirurgia parziale ($p=0,009$) e tra RT esclusiva e TL dove quest'ultima mostra una maggiore OS a 5 anni ($p=0,001$).

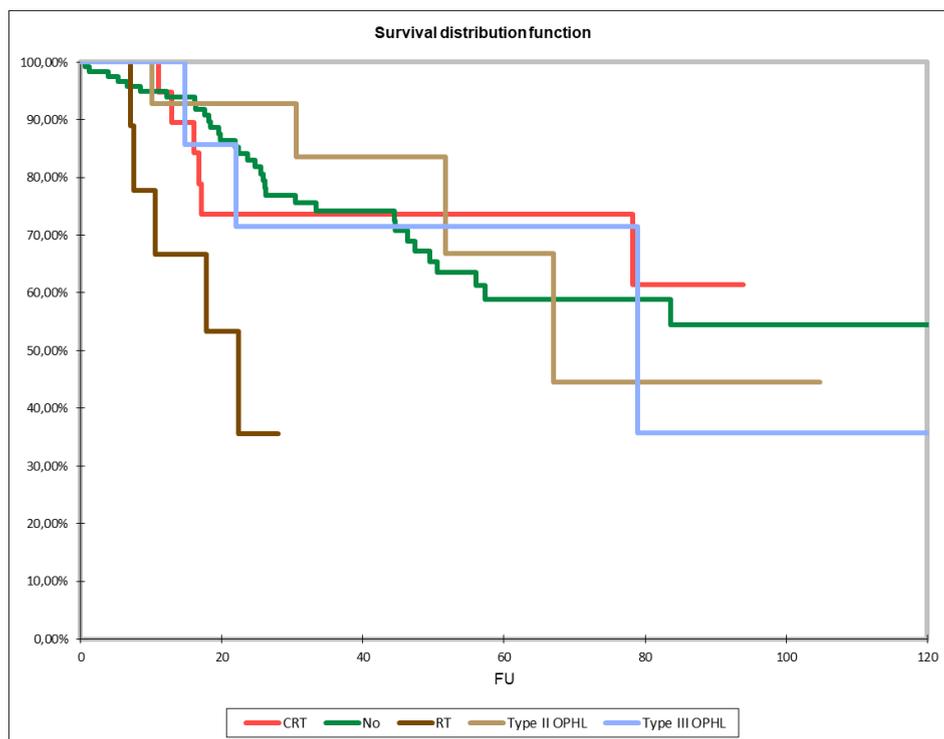


Figura 18. Viene mostrata la sopravvivenza dei pazienti con fissità dell'aritenoido in base al tipo di trattamento ricevuto.

È stata confrontata la sopravvivenza globale dei 36 pazienti che hanno ricevuto primariamente un trattamento non chirurgico (OS a 5 anni 63,6%), dei 57 pazienti che hanno avuto un trattamento chirurgico non seguito da radioterapia adiuvante

(OS a 5 anni 64,3%) e degli 89 pazienti che hanno subito un trattamento chirurgico seguito da radioterapia adiuvante (OS a 5 anni 58,3%). Si nota come le stime di OS siano simili tra loro. Non sussiste infatti una significatività statistica nel confronto tra questi gruppi ($p < 0,631$).

13.7.2 Ipomotilità aritenoidea

Valutando invece le strategie terapeutiche adottate nei pazienti con ipomotilità aritenoidea, vi sono 57 pazienti che hanno ricevuto una TL (OS a 5 anni 55,2%), 24 hanno ricevuto CRT (OS a 5 anni 80,0%), 94 una OPHL di tipo II (OS a 5 anni 88,4%), 10 una RT esclusiva (OS a 5 anni 43,8%) e infine 22 che sono stati trattati con OPHL di tipo III (OS a 6 anni 88,9%). Confrontando le diverse OS, si nota che i pazienti che hanno ricevuto una OPHL di tipo II hanno una sopravvivenza maggiore rispetto a chi ha subito TL ($p < 0,0001$), RT ($p = 0,003$) e CRT ($p = 0,249$). I pazienti trattati con OPHL di tipo III hanno dimostrato una OS superiore rispetto a chi è stato trattato con CRT ($p = 0,025$), RT ($p = 0,0002$), TL ($p = 0,0001$) e OPHL II ($p = 0,115$). Inoltre, si nota come anche i pazienti trattati con CRT abbiano una OS maggiore dei pazienti trattati con TL ($p = 0,031$).

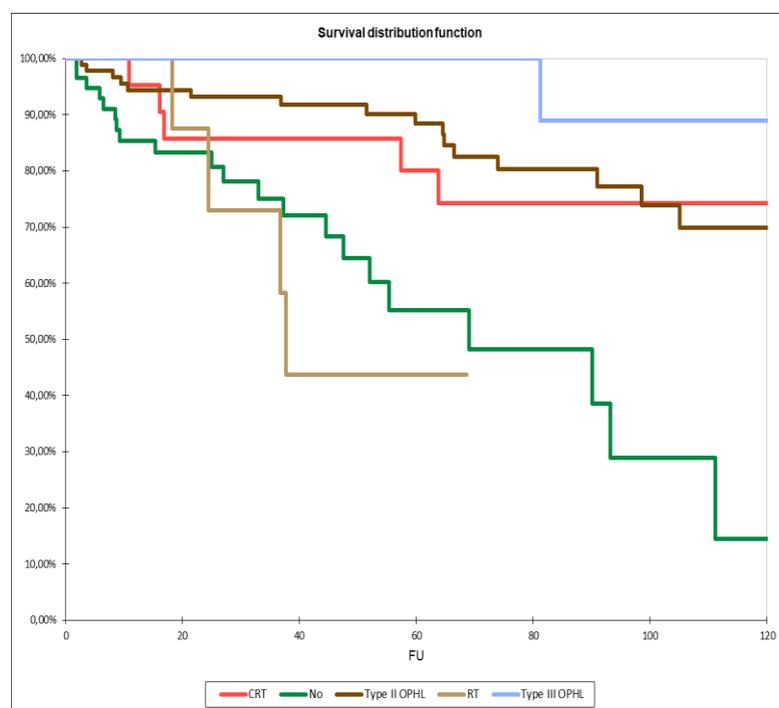


Figura 19. Viene mostrata la sopravvivenza dei pazienti con ipomotilità aritenoidea in base tipo al tipo di trattamento ricevuto.

È stata infine confrontata la OS nei 34 pazienti che hanno ricevuto primariamente un trattamento non chirurgico (OS a 5 anni 70,2%), nei 52 pazienti sottoposti ad un trattamento chirurgico non seguito da radioterapia adiuvante (OS a 5 anni 86,0%) e nei 121 pazienti sottoposti ad un trattamento chirurgico seguito da radioterapia adiuvante (OS a 5 anni 66,2%). Si nota come la prognosi migliore riguardi i pazienti che non hanno eseguito radioterapia adiuvante rispetto sia rispetto ai non chirurgici ($p=0,034$), sia ai chirurgici con radioterapia adiuvante ($p=0,0002$). Tra i non chirurgici e i chirurgici con radioterapia adiuvante la sopravvivenza è maggiore nei primi, ma il dato non ha significatività statistica ($p=0,233$).

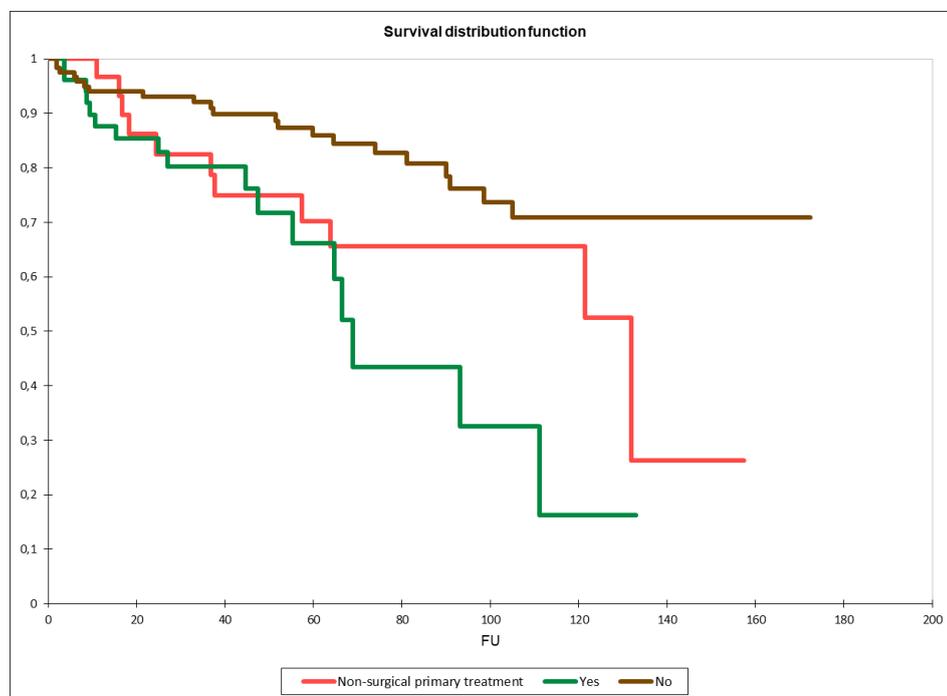


Figura 20. Viene mostrata la sopravvivenza dei pazienti con ipomotilità aritenoidea in base tipo al tipo di trattamento ricevuto. Sono illustrati i seguenti gruppi: chirurgia con radioterapia adiuvante (Yes), chirurgia senza radioterapia adiuvante (No), trattamento non chirurgico.

14. DISCUSSIONE

La presente tesi di laurea è finalizzata ad analizzare in modo preliminare una coorte di pazienti affetti da carcinoma non recidivante della laringe determinante un deficit di motilità aritenoidea. Tale coorte è stata creata per poter completare uno studio multicentrico denominato ARYFIX.

Da questa analisi preliminare emerge come tra i pazienti con ipomotilità

aritenoidica e quelli con fissità aritenoidica aritenoidica la sopravvivenza globale sia migliore nel primo gruppo, confermando il fatto che la compartimentalizzazione posteriore del carcinoma laringeo (che rappresenta una delle principali cause di deficit di motilità aritenoidica) sia un fattore prognostico negativo [33][34]. Nel nostro studio sono stati inclusi 391 pazienti provenienti da centri italiani e stranieri. Si è evidenziata una buona distribuzione in termini di tipo di trattamento, con il 53,9% che hanno ricevuto una preservazione d'organo e il 46,1% che hanno invece ricevuto una laringectomia totale. In relazione al trattamento, i pazienti che hanno dimostrato una migliore OS (90,2%) sono i pazienti trattati con laringectomia parziale di tipo IIa, soprattutto se confrontata con l'OS dei pazienti sottoposti a TL (57,7%). Questo dato deriva da un'analisi univariata ed è verosimilmente attribuibile a diversi fattori che portano il gruppo multidisciplinare ad indicare l'uno o l'altro intervento. Ad esempio, il divario prognostico potrebbe dipendere dallo stadio più basso dei pazienti che sono eleggibili ai trattamenti conservativi e che quindi presentano una neoplasia di dimensioni minori e dalle criticità meno marcate in termini di trattamento chirurgico. Inoltre, è verosimile che i pazienti sottoposti a OPHL di tipo IIa abbiano un tumore che determina un'ipomotilità aritenoidica o una fissità non legata al coinvolgimento dell'articolazione cricoaritenoidica, altrimenti richiederebbero una conversione a chirurgia sovratracheale (OPHL di tipo III). Tuttavia, il dato rimane importante perché suggerisce che i trattamenti conservativi garantiscono un adeguato risultato oncologico anche nell'ambito dei pazienti con deficit di motilità laringea che vengono trattati conservativamente [36][27]. Inoltre, confrontando diversi tipi di trattamenti conservativi, si nota come i pazienti trattati con OPHL di tipo IIa e OPHL di tipo IIIa abbiano una migliore sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati in modo non chirurgico; questi dati sembrano concordare con la letteratura [37][38]. Anche in questo caso, tuttavia, la diversa selezione dei pazienti indirizzati preferibilmente ad un trattamento non chirurgico potrebbe aver influito su tale risultato. Ad esempio, il carico di malattia linfonodale, che spesso rappresenta un'indicazione al trattamento con chemioterapia neoadiuvante è strettamente legato alla prognosi, come evidente anche dalla presente analisi.

I pazienti trattati con terapia adiuvante hanno mostrato una sopravvivenza

peggiore rispetto ai pazienti non sottoposti a trattamenti adiuvanti. Ciò potrebbe essere spiegato considerando che un paziente eleggibile a terapia adiuvante ha globalmente una neoplasia più avanzata, con caratteristiche sfavorevoli, come la presenza di metastasi linfonodali, margini positivi o estensione extraorgano. Per quanto un bias di selezione possa aver influenzato questo risultato, va comunque evidenziato come l'indicazione alla radioterapia adiuvante in questo sottogruppo di pazienti non vada a compensare la prognosi sfavorevole degli stessi, i cui risultati di sopravvivenza sono comunque inferiori rispetto ai pazienti in cui non viene indicato un trattamento adiuvante. L'età del paziente è inoltre un noto fattore determinante la sopravvivenza a seguito di trattamento adiuvante per carcinoma laringeo e anch'essa può avere avuto un ruolo nel determinare il divario prognostico succitato [38].

Anche nel contesto dei tumori laringei con deficit di motilità aritenoidea, i pazienti con neoplasia glottica hanno mostrato una prognosi migliore dei pazienti con neoplasia sopraglottica. Ciò è in accordo con la letteratura ed è legato verosimilmente alla maggiore tendenza dei tumori sovraglottici a determinare una metastatizzazione linfonodale, nonché alla presentazione più subdola e alla diagnosi più tardiva rispetto ai tumori glottici [7]. Analogamente, la categoria T ha mostrato un impatto sulla sopravvivenza. In particolare, i tumori con deficit di motilità aritenoidea ed estensione intraorgano (T2-T3) si sono dimostrati associati ad una prognosi più favorevole rispetto ai tumori con estensione extraorgano (T4a). Lo stato linfonodale si è inoltre dimostrato un fattore prognostico di rilievo. Oltre ad osservarsi un gap negativo di sopravvivenza in presenza di metastasi linfonodali, i pazienti con estensione extranodale hanno mostrato una sopravvivenza sostanzialmente inferiore rispetto a quelli privi di questo reperto sfavorevole. Anche l'invasione perineurale e vascolare, coerentemente con quanto osservato in altre sedi del distretto testa-collo, hanno dimostrato un effetto prognostico negativo in termini di OS.

Per quanto riguarda invece i dati funzionali, è importante rilevare come la SLEDFS sia risultata significativamente ridotta nei pazienti fumatori attivi al momento della diagnosi rispetto ai soggetti non fumatori o ex fumatori. Tale risultato potrebbe spiegarsi con un ipotetico effetto deleterio del fumo di tabacco sulla "riserva

funzionale” laringea nel soggetto che deve ricevere un trattamento inevitabilmente invalidante l’asse ipofaringolaringo. Lo stato di fumatore attivo, pertanto potrebbe rappresentare un fattore decisionale nei pazienti candidabili a trattamento di preservazione d’organo. Inoltre, il fumo di tabacco attivo al momento della diagnosi e durante il trattamento rappresenterebbe, oltre che un fattore prognostico in senso oncologico, anche un fattore rilevante in termini di funzione residua ipofaringolaringo post-trattamento. Parimenti accade nei pazienti con abuso di alcol. In essi, infatti, la comparsa di SLEDFS è maggiore che negli altri pazienti, seppur senza raggiungere una significatività statistica. Tale dato concorda con la letteratura [39].

La categoria T ha influito significativamente sulla SLEDFS: i pazienti con un T4a hanno una SLEDFS minore nel breve e nel lungo periodo post-trattamento conservativo. Questo dato concorda con la letteratura [39]. Tra i trattamenti conservativi a cui sono stati sottoposti i pazienti si vede che chi ha ricevuto una OPHL di tipo II ha una SLEDFS maggiore rispetto a chi ha ricevuto un trattamento non chirurgico. Si tratta di un dato estremamente significativo perché mostra come la chirurgia parziale non sia strettamente legata a una probabilità di sviluppare disfunzione laringoesofagea (SLEDFS a 5 anni del 91,6%), dato più frequente invece nei pazienti radiochemioterapici (SLEDFS a 5 anni del 79,9%). La ragione di questo risultato può essere ricercata in diversi fattori associati alle due strategie di trattamento. Ad esempio, il trattamento (chemio)radioterapico coinvolge inevitabilmente la totalità (o quasi totalità) dell’organo laringeo, portando quindi ad un danno funzionale diffuso; se l’organo risulta già in parte funzionalmente compromesso dalla neoplasia (come accade nei tumori che determinano un deficit di motilità aritenoidica) allora il deficit funzionale post-trattamento risulterà ragionevolmente più marcato. Inoltre, negli interventi di chirurgia parziale a cielo aperto è possibile, attraverso la sopraelevazione insita nel processo di pectus, favorire il corretto funzionamento della neolaringe, specialmente da un punto di vista deglutitorio.

Nei pazienti sottoposti a terapia adiuvante la SLEDFS è risultata non significativamente differente rispetto a quella dei pazienti trattati in modo unimodale. Tale dato è controverso. In base alla letteratura la radioterapia

adiuvate, specialmente se combinata con la chemioterapia, agiscono in modo sinergico aumentando il rischio di disfunzione ipofaringolaringo [40][27].

Confrontando invece l'OS dei pazienti sottoposti a terapie conservative si nota come i pazienti chirurgici hanno una sopravvivenza nettamente maggiore di quella dei pazienti sottoposti solamente a RT (confronto statisticamente significativo) o a CRT (confronto non statisticamente significativo). Ciò è concorde con la letteratura [39].

Valutando la sopravvivenza tra i pazienti con ipomotilità aritenoidea e i pazienti con fissità aritenoidea che sono stati sottoposti ad un trattamento conservativo si vede come la sopravvivenza sia maggiore nei pazienti con ipomotilità aritenoidea, coerentemente con quanto rilevato nell'intera serie. Analizzando trattamenti chirurgici e non chirurgici effettuati sui pazienti con fissità dell'aritenoide, la sopravvivenza è risultata migliore nei pazienti che hanno un trattamento di conservazione d'organo. Inoltre, viene ulteriormente dimostrato in modo statisticamente significativo come i pazienti sottoposti a chirurgia conservativa abbiano una migliore sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con TL.

Nei pazienti con ipomotilità aritenoidea invece, il trattamento con OPHL di tipo II/III si è associato ad una sopravvivenza superiore rispetto agli altri schemi di trattamento. Come già argomentato rispetto all'intera serie senza suddivisione per tipo di deficit di motilità laringea, è verosimile che tale risultato possa essere influenzato dal fatto che i pazienti indirizzati verso il trattamento di laringectomia totale o la preservazione d'organo non chirurgica siano affetti da tumori con caratteristiche più sfavorevoli nonché siano associati ad un maggior grado di comorbilità/fragilità che controindichi la chirurgia parziale. Tuttavia, è importante rilevare come ad un'analisi preliminare, il trattamento che secondo l'ipotesi dello studio dovesse conferire le maggiori chances di sopravvivenza a fronte di un impatto più deleterio sulla qualità di vita dei pazienti affetti da carcinoma laringeo con deficit della motilità aritenoidea sia invece risultato associato ad una prognosi più sfavorevole rispetto a quella degli altri percorsi terapeutici.

15. CONCLUSIONE

Questa analisi preliminare ha confermato che il grado di compromissione della motilità aritenoidea è un fattore prognostico significativo. Inoltre, è stato

dimostrato come i pazienti sottoposti a preservazione d'organo hanno una prognosi non inferiore rispetto a quelli sottoposti a laringectomia totale, con una SLEDFS assolutamente soddisfacente pur in presenza di un deficit funzionale pre-trattamento. Il ruolo di diversi fattori prognostici quali la categoria T, la presenza di metastasi linfonodali e il rilievo di crescita perinurale e vascolare è stato confermato anche in una numerosa coorte di pazienti con deficit di motilità aritenoidea. Seppur limitatamente alla natura preliminare e univariata di questa analisi, l'ipotesi originale dello studio ARYFIX, ovvero che la laringectomia totale possa conferire una migliore sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma laringeo con deficit parziale o totale di motilità aritenoidea, sembra al momento non confermata. Infine, è importante rilevare come i dati siano stati analizzati con un'analisi univariata e dunque i risultati ottenuti potrebbero variare ad un confronto basato su più variabili (*i.e.*, analisi multivariata) e alla luce della riclassificazione attualmente in corso della motilità aritenoidea e della compartimentalizzazione del tumore. Tali accorgimenti metodologici, che rappresentano i futuri passaggi di questo progetto di ricerca, contribuiranno a fornire una visione più complessa e quindi sicuramente più rappresentativa della reale complessità del paziente con carcinoma laringeo avanzato.

BIBLIOGRAFIA

1. Ciolofan MS, Vlăescu AN, Mogoantă CA, et al. Clinical, histological and immunohistochemical evaluation of larynx cancer. *Curr Health Sci J* 2017; 43:367- 375.
2. Markou K, Christoforidou A, Karasmani I, et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. *HIPPOKRATIA*. 2013;17(4).
3. Bray F, Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2001.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999; 80: 827-841.

5. Lucioni M. practical guide to neck dissection. Heidelberg New York Dordrecht London: Springer; 2013.
6. Lucioni M, Lionello M, Guida F, et al. The thyro-cricoarytenoid space (TCAS): Clinical and prognostic implications in laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40(2):106-112.
7. Rizzotto G. ATTUALITÀ IN ONCOLOGIA LARINGEA. Galatina (Lecce): torgraf; 2010. 690 p.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN.* 2021; 71: 209-249.
9. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res* 2020;32 (1): 18-25.
10. Lefebvre JL, Lartigau E, Kara A, Sarini J, Dr. Sobin LH. Oral Cavity, Pharynx, and Larynx Cancer. *TNM Online*, John Wiley & Sons, Inc., 2003.
11. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *Int J Epidemiol.* 2004; 33: 799-806.
12. Maier H, Tisch M. Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997; 527: 160-164.
13. Ghi MG, Loreggian L, Spinato R., et al. Epidemiologia dei tumori testa-collo in Veneto. *Rete Oncologica Veneta.* 2016
14. Capocaccia R, Micheli A, Berrino F, Gatta G, Sant M, Ruzza MR, et al. Time trends of lung and larynx cancers in Italy. *Int J Cancer.* 1994; 57: 154-161
15. Mattox DE, Von Hoff DD, McGuire WL. Androgen receptors and antiandrogen therapy for laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol.* 1984; 110: 721- 724.
16. Ramroth H, Dietz A, Becher H. Interaction effects and population-attributable risks for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its

- subsites. A case-control study from Germany. *Methods Inf Med.* 2004; 43: 499-504.
17. Seitz HK, Simanowski UA. Alcohol and carcinogenesis. *Annu Rev Nutr.* 1988; 8: 99-119.
 18. Rothman KJ. The effect of alcohol consumption on risk of cancer of the head and neck. *Laryngoscope.* 1978; 88: 51-55.
 19. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treatment Reviews.* 2006;32 (504-515).
 20. Maroldi, Roberto; Ravanelli, Marco; Farina, Davide (2014). Magnetic resonance for laryngeal cancer. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 22(2), 131–139.
 21. D'Amati G, Gallo P. *Anatomia Patologica.* [Roma]: UTET; 2007.
 22. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of malignant tumours.* 8. ed. Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell; 2020.
 23. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D. *NCCN clinical practice guidelines in oncology,* 2021.
 24. Galais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. *ASCO annual meeting proceeding* 2006; 24 n. 18S Part I (Oral presentation n. 5506).
 25. Lamont EB, Vokes EE. Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Lancet Oncol* 2001; 2: 261–9.
 26. Bozec, A., Benezery, K., Ettaiche, M., et al. (2016). Induction chemotherapy-based larynx preservation program for locally advanced hypopharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes and prognostic factors. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(10), 3299–3306
 27. Genden, E. M., Ferlito, A., Rinaldo, A., et al. (2007). Recent changes in the

- treatment of patients with advanced laryngeal cancer. *Head & Neck*, 30(1), 103–110.
28. Succo G, Cirillo S, Bertotto I, et al. Arytenoid fixation in laryngeal cancer: Radiological pictures and clinical correlations with respect to conservative treatments. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3).
 29. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories. *Head Neck*. 2018;40(9):1897-1908.
 30. Del Bon F, Piazza C, Lancini D, et al. Open partial horizontal laryngectomies for T3–T4 laryngeal cancer: Prognostic impact of anterior vs. posterior laryngeal compartmentalization. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3).
 31. Ravanelli M, Paderno A, Bon F Del, et al. Prediction of posterior paraglottic space and cricoarytenoid unit involvement in endoscopically T3 glottic cancer arytenoid fixation by magnetic resonance with surface coils. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):1-11.
 32. Marchi F, Missale F, Sampieri C, et al. Laryngeal compartmentalization does not affect the prognosis of T3-T4 laryngeal cancer treated by upfront total laryngectomy. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):1-18.
 33. Fantini, M., Crosetti, E., Affaniti, R., et al. (2021). Preoperative prognostic factors for functional and clinical outcomes after open partial horizontal laryngectomies. *Head & Neck*.
 34. García-León, F. J., García-Esteba, R., Romero-Tabares, A., & Gómez-Millán Borrachina, J. (2017). Tratamiento del cáncer de laringe avanzado y calidad de vida. Revisión sistemática. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 68(4), 212–219.
 35. Lucioni M, Lionello M, Guida F, et al. The thyro-cricoarytenoid space (TCAS): Clinical and prognostic implications in laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40(2):106-112

36. . Mannelli G, Lazio MS, Luparello P. Conservative treatment for advanced T3–T4 laryngeal cancer: meta-analysis of key oncological outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017.
37. Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, Oweida AJ, et. al. A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ-preservation approaches: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*. 2017 Feb 15;123(4):600-608.
38. Unit of Otorhinolaryngology, Azienda USL Toscana Centro, San Giuseppe Hospital, Empoli (FI), Italy.
39. Nachalon, Yuval; Reicher, Yael; Alkan, Uri; et al. Aron (2019). Prognostic factors for survival and nonfunctional larynx in patients with squamous cell carcinoma of the larynx. *The Laryngoscope*
40. Chen AY, Fedewa S, Zhu J. Temporal trends in the treatment of early and advanced-stage laryngeal cancer in the United States, 1985–2007. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137: 1017–1024.
41. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133: 1270–1276.

