Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

TESI DI LAUREA

Indicazioni al trattamento curativo con preservazione d'organo nei carcinomi squamosi della laringe con compromissione della motilità laringea: uno studio multicentrico su 406 pazienti

Relatore: Chiar.mo Prof. Piero Nicolai

Correlatori: Prof. Marco Ferrari,

Dott. Piergiorgio Gaudioso

Laureando: Giovanni Bamfi

Anno Accademico 2024-2025

INDICE

1. INTRODUZIONE: IL CARCINOMA SQUAMOCELLULARE DELLA LARINGE 1

1.1 ANATOMIA 1
1.2 BIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO ED EPIDEMIOLOGIA 5
1.2.1 Biologia 5
1.2.2 Fattori di rischio 6
1.2.3 Epidemiologia 7
1.3 STADIAZIONE 12
1.3.1 Valutazione del parametro T 12
1.3.2 Valutazione del parametro N 14
1.3.3 Valutazione del parametro M 16
1.3.4. Definizione dello stadio 16
1.3.5 Elementi clinico-patologici rilevanti per la stadiazione 16
1.4 TRATTAMENTI DEL LSCC 21
1.4.1 Neoplasie sovraglottiche 23
1.4.2 Neoplasie glottiche 25
1.4.3 Neoplasie laringee molto avanzate 26
1.4.4 Neoplasie sottoglottiche 26
1.4.5 Laringectomia totale 26
1.4.6 Laringectomie parziali orizzontali 27
1.4.7 Trattamento non chirurgico 28
1.5 PROBLEMATICHE SPECIFICHE NELLA SCELTA DEI TRATTAMENTI 28
1.6 SCOPO DELLO STUDIO 32

2. MATERIALI E METODI 35

2.1 DISEGNO DELLO STUDIO 35
2.2 DEFINIZIONE DELLA COORTE 35
2.3 RACCOLTA DEI DATI 36
2.4 ANALISI STATISTICA 37

3. RISULTATI 41

4. DISCUSSIONE 49

5. CONCLUSIONI 57

6. BIBLIOGRAFIA 59

RIASSUNTO

Introduzione: Tra i carcinomi squamocellulari che interessano la laringe (LSCC) esistono varie entità, in ragione dell'eterogeneità delle sedi coinvolte dal tumore, del comportamento biologico e delle caratteristiche del paziente. La motilità del complesso corda vocale-aritenoide rappresenta una funzione fondamentale della laringe per garantire la corretta fonazione, la protezione delle vie aeree durante la deglutizione e la regolazione del flusso d'aria durante la respirazione e la fonazione; di conseguenza, i tumori con alterata motilità laringea (MI-LSCC) rappresentano un'entità clinica peculiare, con implicazioni in termini di prognosi e indicazioni di trattamento. La miglior opzione terapeutica per queste forme di LSCC è dibattuta e vi è scarsa evidenza scientifica che possa orientare in maniera precisa sulla tipologia di trattamento. L'obiettivo del presente lavoro è valutare i risultati oncologici e funzionali dei trattamenti con preservazione d'organo in casi selezionati di MI-LSCC.

Materiali e metodi: I dati sono tratti dal database dello studio retrospettivo multicentrico ARYFIX, condotto su una popolazione di 406 pazienti affetti da LSCC glottico o sopraglottico con alterazione della motilità aritenoidea; i pazienti affetti da carcinoma subglottico o trattati con radioterapia esclusiva sono stati esclusi. I trattamenti confrontati includono la laringectomia totale (TL) con o senza chemio-radioterapia adiuvante [(C)RT], laringectomia parziale orizzontale (OPHL) con o senza (C)RT e i trattamenti non chirurgici (NST). Sono state svolte analisi univariate di sopravvivenza per la valutazione degli outcome oncologici e funzionali, sia prima che dopo raggruppamento della popolazione in base a fattori tumore-relati. Le diverse sottopopolazioni sono poi state bilanciate secondo diversi fattori utilizzando il *propensity-score matching* (PSM) ed è stata eseguita un'analisi multivariata.

Risultati: La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a trattamento primario di tipo chirurgico (86,0%), mentre solo il 14,0% è stato indirizzato a NST; complessivamente, i trattamenti di preservazione d'organo sono ugualmente rappresentati rispetto alla TL. Nella distribuzione dei trattamenti in base a elementi

clinico-patologici rilevanti si evidenziano differenze significative tra pattern di trattamento: ad esempio tra i pazienti trattati con (C)RT adiuvante dopo OPHL o TL, i casi con coinvolgimento linfonodale erano più frequenti; inoltre, tra pazienti sottoposti a NST, la sede sopraglottica era più rappresentata. Globalmente, OS e RFS a 5 anni sono risultate rispettivamente il 72,0% e 64,7%. All'analisi dopo PSM, l'OPHL presentava il miglior profilo di outcome oncologici e funzionali rispetto agli altri trattamenti; il NST, pur essendo associato non solo a un maggior tasso di mortalità non associata a cancro, ma anche a minor controllo loco-regionale e tempo alla recidiva a distanza, nei pazienti con elevato carico di malattia linfonodale si associa ad outcome migliori rispetto ad OPHL. Infine, TL + (C)RT presenta un controllo oncologico migliore rispetto alla sola TL.

Conclusioni: In casi selezionati di pazienti affetti da MI-LSCC, l'OPHL ha dimostrato risultati oncologici e funzionali soddisfacenti, se confrontati con la TL. In ogni caso, l'OPHL non dovrebbe essere presa in considerazione per i casi con coinvolgimento extranodale o linfonodale multiplo, per i quali i NST sono associati a risultati superiori nei pazienti candidabili a preservazione d'organo. È fondamentale, infine, ribadire l'importanza di un approccio terapeutico personalizzato, basato sulle caratteristiche del paziente, sull'estensione della malattia e sulle competenze dell'équipe multidisciplinare.

ABSTRACT

Introduction: Within the spectrum of laryngeal cancer (LC) there are multiple clinical entities, one of them being the mobility-impairing laryngeal squamous cell carcinoma (MI-LSCC). This subgroup is particularly relevant due to the important role of vocal cords and arytenoids motility in terms of staging, prognosis, and treatment selection. The decision-making process is made even more difficult in patients with MI-LSCC, as there is currently an ongoing debate in the literature about the preferred treatment between larynx-preservation protocols (OPHL ± (C)RT or NST) and TL ± (C)RT. There is a lack of evidence to support one strategy vs. the others. This study aims to evaluate the oncologic and functional outcomes of larynx-preserving treatments in selected cases of MI-LSCC.

Materials and methods: Data were retrieved from the ARYFIX database; patients with subglottic LSCC or unimodal radiotherapy were excluded. A retrospective study was conducted, comparing TL ± (C)RT versus OPHL ± (C)RT and NST. Univariate analyses were conducted to evaluate oncologic and functional outcomes both before and after clustering the population in subgroups based on tumor-related factors. The subgroups were balanced through a propensity score matching (PSM) method, and a multivariate analysis was performed.

Results: The study population consists of 406 patients affected by supraglottic or glottic MI-LSCC. Most of the patients were treated with primary surgery (86.0%), whilst only 14.0% were treated with upfront NST; nonetheless, conservative treatments were balanced with radical treatment. Significant differences were noted between different patterns of treatment on the basis of several clinico-pathological elements: e.g. most of the N+ patients were treated with (C)RT after surgery (TL or OPHL); moreover, most of the patients treated with NST were affected by supraglottic carcinoma. Globally, 5-year OS and DSS were 72.0% and 64,7% respectively. After PSM, OPHL showed the most favourable oncologic and functional outcomes, whilst NST showed both greater CUD and decreased LRC and TTDR compared to OPHL. Lastly, it was noted that TL + (C)RT showed a better oncologic outcome compared to TL alone.

Conclusion: OPHL showed satisfactory oncologic and functional outcomes in selected cases of MI-LSCC, when compared with TL. Nonetheless, OPHL should be avoided in patients presenting with extranodal extension or multiple lymphnode involvement, for whom NST is instead indicated. It was also confirmed that the treatment of LSCC should be individualized on the basis of patient-, tumour- and institution-related factors.

1. INTRODUZIONE: IL CARCINOMA SQUAMOCELLULARE DELLA LARINGE

Nell'ambito dei tumori della testa e del collo, che complessivamente rappresentano circa il 4.3% delle neoplasie [1], la laringe è il secondo organo più frequentemente colpito dalla patologia oncologica, nella stragrande maggioranza dei casi sotto forma di carcinoma squamocellulare (SCC): questo dato assume una rilevanza particolare in relazione al comportamento biologico dei tumori maligni della laringe, all'invasione locale e alle diverse vie di diffusione che possono seguire. Contribuiscono a ciò la complessa anatomia, i rapporti anatomici e le importanti funzioni cui assolve questo organo, che inevitabilmente saranno alterate tanto dal processo patologico di natura neoplastica, quanto dai possibili interventi terapeutici. Questi ultimi comprendono un ventaglio di possibili alternative, ampliato nel corso dell'ultimo secolo e in particolare negli ultimi decenni: nonostante le armi terapeutiche siano molteplici, ciascuna si associa a vantaggi e svantaggi peculiari, rendendo l'indicazione terapeutica una sfida.

1.1 Anatomia

La laringe è un organo impari situato a livello della regione mediana e anteriore del collo e funge da crocevia tra l'asse della via digestiva e quello della via respiratoria; essa presiede ad importanti funzioni, tra cui la respirazione, la fonazione, la deglutizione e la protezione delle vie aeree.

Viene schematicamente suddivisa in tre sottoregioni, che riflettono la diversa derivazione embriologica delle parti che la compongono: sovraglottide, glottide e sottoglottide. La prima, che si estende dall'epiglottide fino a un piano immaginario orizzontale passante al di sotto dell'apice del ventricolo del Morgagni, comprende l'epiglottide sovra- e infra-ioidea, le pliche ari-epiglottiche, la membrana quadrangolare, le false corde vocali, le aritenoidi e i ventricoli di Morgagni. La glottide comprende la superficie superiore, quella inferiore e le commissure anteriore e posteriore delle vere corde vocali, e si estende dal margine inferiore della sovraglottide al margine superiore della sottoglottide; quest'ultima, infine, che si estende da un piano passante al di sotto delle vere corde vocali fino al margine

inferiore della cartilagine cricoidea, comprende il segmento inferiore della cavità laringea, in continuità con il lume tracheale.

La forma della laringe è paragonabile a un tronco di piramide con base maggiore superiore e presenta un'architettura complessa conferitagli da diverse cartilagini, di cui tre impari (cartilagine tiroidea, cricoidea ed epiglottide) e tre pari (cartilagini aritenoidi, corniculate e cuneiformi). Queste cartilagini si articolano tra di loro grazie a legamenti intrinseci e l'unica articolazione dotata di capsula articolare è quella cricoaritenoidea, che si realizza tra la base delle aritenoidi e la superficie del margine supero-posteriore della cricoide; questa articolazione permette piccoli movimenti di scivolamento medio-laterale grazie all'azione dei muscoli laringei, permettendo così l'abduzione e l'adduzione delle corde vocali.

Lo scheletro cartilagineo della laringe si presta quindi all'inserzione di strutture legamentose, muscolari e membrane elastiche. Queste ultime sono di particolare importanza perché delimitano sia la cavità laringea che gli spazi viscerali laringei, e permettono la fonazione.

Le membrane elastiche sono la membrana quadrangolare, che per entrambi i lati delimita il limite superiore dell'aditus laringeo e i cui margini inferiori costituiscono le false corde vocali, e il cono elastico, anch'esso pari, anche noto come membrana cricovocale, che delimita il segmento inferiore della laringe e il cui margine superiore costituisce le vere corde vocali; lo spazio aereo così delimitato presenta una forma a clessidra sul piano coronale, legata alla strettoia naturale formata dalle false e vere corde vocali.

Tra le cartilagini, le membrane elastiche e la membrana tiroioidea (che si estende dal margine superiore della cartilagine tiroidea al margine posteriore dell'osso ioide) si vengono a creare degli spazi viscerali sottomucosi, che sono rispettivamente lo spazio pre-epiglottico (SPE); lo spazio paraglottico (SPG) e lo spazio tiro-crico-aritenoideo (STCA). Questi spazi possiedono notevole importanza anatomica poiché costituiscono da un lato (in particolare SPG e STCA) la struttura delle corde vocali, dall'altro rappresentano gli spazi attraverso cui le neoplasie

maligne della laringe si possono diffondere sia all'interno che verso l'esterno dell'organo.

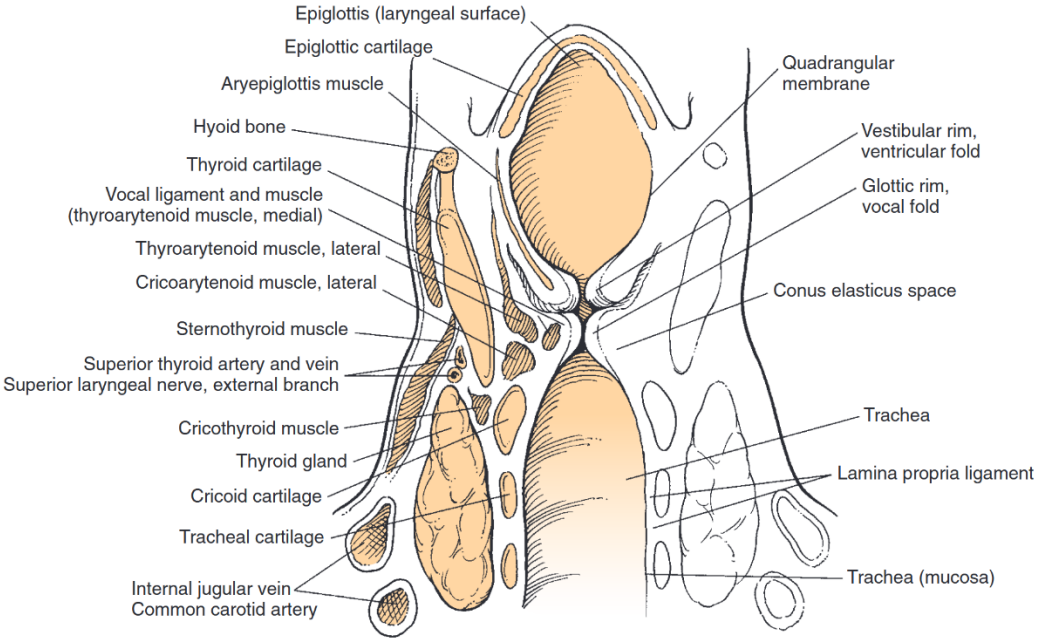

Figura 1: *sezione coronale di laringe e PGS. Immagine tratta da [2].*

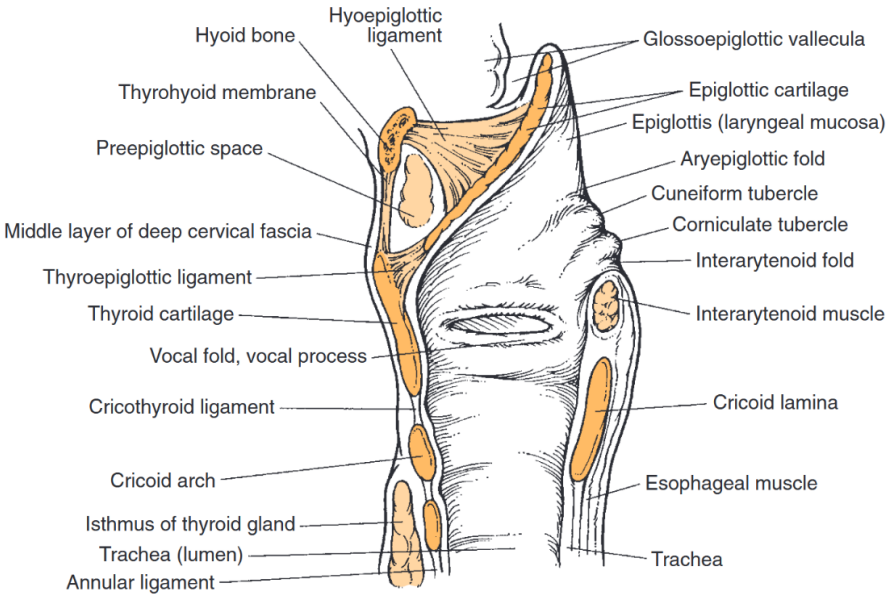

Figura 2*: sezione sagittale di laringe e PES. Immagine tratta da [2].*

Lo SPE, impari, è delimitato antero-lateralmente dalla membrana tiroioidea e dalla cartilagine tiroidea; posteriormente dall'epiglottide; cranialmente dal legamento io-

epiglottico e caudalmente dal legamento tiro-epiglottico; latero-inferiormente si pone in continuità con lo SPG. Lo SPE contiene al proprio interno tessuto adiposo, connettivo fibroso lasso, vasi sanguigni e linfatici [3].

Lo SPG, pari e simmetrico, circonda il ventricolo di Morgagni ed è delimitato antero-lateralmente dalla membrana tiroioidea, dalla cartilagine tiroidea e dalla membrana cricotiroidea; medialmente dalla membrana quadrangolare, dal ventricolo di Morgagni, dal muscolo ariepiglottico e dal muscolo tiroaritenoideo; inferiormente dal cono elastico; postero-lateralmente dalla mucosa del seno piriforme. Nella porzione superiore, è in continuità con lo SPE. All'interno dello SPG si ritrova tessuto adiposo, connettivo lasso e vasi sanguigni [3].

A livello glottico, lo SPG è suddiviso in due regioni, una anteriore e una posteriore, da un piano coronale immaginario tangente al processo vocale delle aritenoidi e perpendicolare alla cartilagine tiroidea omolaterale (il cosiddetto "*magic plane*"). A sua volta, la porzione di spazio paraglottico posteriore che si estende al di sotto del piano glottico è noto come spazio tiro-crico-aritenoideo (STCA); i suoi limiti sono rappresentati posterolateralmente dalla cartilagine tiroidea e dalla mucosa del seno piriforme; medialmente dall'aritenoide, dall'articolazione crico-aritenoidea e dall'emi-cricoide omolaterale [4].

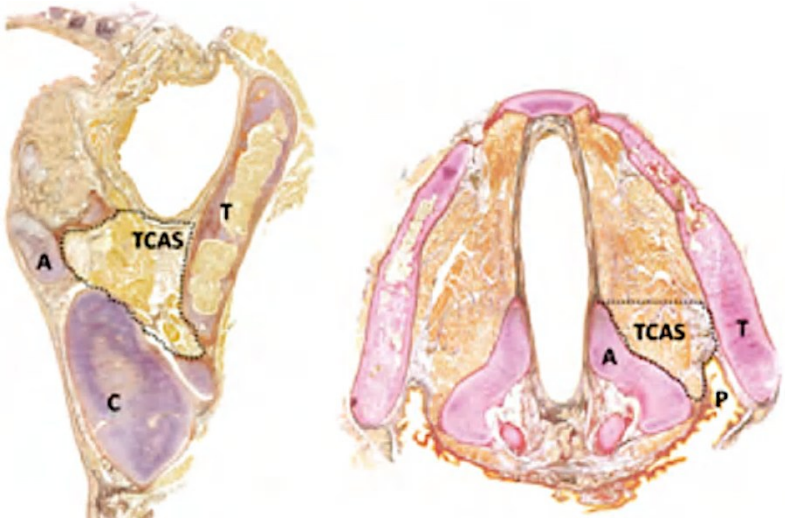

Figura 3*: sezioni assiale (a livello glottico) e coronale della laringe. Immagine tratta da [4].*

La mucosa che riveste la cavità laringea è diversa in base alla sottoregione che si considera: a livello di sovra- e sottoglottide è presente una mucosa respiratoria, costituita da epitelio cilindrico pseudostratificato, cigliato e con cellule mucipare caliciformi. A livello della glottide, invece, è presente un epitelio pavimentoso stratificato, non cheratinizzato, che si presta meglio a rispondere alle sollecitazioni biomeccaniche cui è sottoposto; questo epitelio presenta al di sotto una lamina propria costituita da un triplice strato. Lo spazio di Reinke costituisce lo strato più superficiale, e si configura come uno spazio virtuale in cui il numero di fibroblasti e la quantità di matrice extracellulare sono molto ridotti; lo strato intermedio e lo strato profondo costituiscono il legamento vocale, le cui fibre elastiche si interdigitano con le fibre del muscolo tiroaritenoideo mediale. Si intuisce perciò che a livello glottico lo spazio sottomucoso è virtualmente assente, scarso di vasi sanguigni e linfatici.

La vascolarizzazione arteriosa della laringe è realizzata dall'arteria laringea superiore e cricotiroidea, rami della tiroidea superiore, e dall'arteria laringea inferiore, ramo dell'arteria tiroidea inferiore. Il drenaggio venoso ricalca in parte l'irrorazione arteriosa, dal momento che la porzione craniale della laringe drena attraverso la vena laringea superiore in vena giugulare interna; la porzione caudale della laringe drena attraverso la vena laringea inferiore nelle vene brachiocefaliche.

Il drenaggio linfatico di quest'organo varia a seconda della regione che si considera: la regione sovraglottica ha un drenaggio linfatico spiccato a carico dei livelli II, III e IV dei linfonodi cervicali; la regione glottica, invece, presenta un drenaggio linfatico praticamente assente, vista la scarsità di vasi linfatici a questo livello. Infine, la regione sottoglottica drena principalmente a livello dei linfonodi del VI livello.

1.2 Biologia, fattori di rischio ed epidemiologia

1.2.1 Biologia

La carcinogenesi del carcinoma squamocellulare laringeo (LSCC) è un processo multifasico e sequenziale, caratterizzato da un programma mutazionale genetico vario, in cui tuttavia si riscontrano alcune mutazioni frequenti a carico di geni

oncosoppressori, come p56 e p16, e protoncogeni, come il gene della ciclina D1. Da un punto di vista istopatologico, la degenerazione in senso maligno, legata alle alterazioni genetiche che si accumulano nella cellula epiteliale, prevede inizialmente lo sviluppo di lesioni precancerose, come la displasia e il carcinoma in situ, che poi evolvono in forme di carcinoma invasivo quando acquisiscono la capacità di superare la membrana basale della mucosa laringea.

1.2.2 Fattori di rischio

I due principali fattori di rischio per lo sviluppo di carcinoma squamocellulare della laringe (LSCC) sono il tabagismo e il consumo di alcool, il cui effetto combinato agisce in maniera sinergica. Il fumo, in particolare, è considerato il più rilevante sia per il suo effetto biologico che per la sua diffusione: negli Stati Uniti, il 95% dei pazienti con LSCC sono fumatori [5], ed è stato calcolato che l'Odds Ratio (OR) del paziente fumatore non esposto all'alcool è pari a 2,37. [6] Il suo ruolo eziologico è ormai ben documentato, così come è stato dimostrato un effetto dose-dipendente, legato quindi alla durata e all'intensità dell'abitudine tabagica; nonostante questo, non è ancora chiaro il rischio specifico associato a diverse tipologie di fumo [7]. L'alcool, alla stregua del fumo, gioca un ruolo molto importante nella carcinogenesi del LSCC, con un meccanismo che è altresì ormai ben chiaro; anche in questo caso, è stato osservato un effetto dose-dipendente, legato sia alla tossicità esercitata a livello locale dall'alcool, sia all'aumentato rischio a livello sistemico di sviluppo di malattie infettive e neoplastiche nel paziente che assume alcool [8]. Se l'OR nel paziente che è esposto solamente all'alcool è pari a 1,06, nei pazienti esposti contemporaneamente al fumo e al consumo di alcool l'OR assume un valore di 5,7 [6].

Un ruolo controverso sembra essere rivestito dall'infezione da HPV, specialmente da sierotipi 16 e 18: questo virus, infatti, viene frequentemente isolato a livello delle lesioni maligne della laringe, specialmente nei pazienti giovani e non fumatori [9]. Tuttavia, se è pur vero che l'HPV ha un ruolo ben chiaro nella carcinogenesi di tumori a carico di altri organi, come nel caso della cervice uterina o dell'orofaringe, il suo ruolo a livello laringeo è incerto: l'evidenza attualmente presente in letteratura

al momento suggerisce che tra HPV e LSCC esista solamente un'associazione, senza alcun ruolo causale [9].

Sembra inoltre che i tumori di testa e collo, e quindi anche della laringe, siano più comuni in pazienti che appartengono a classi socioeconomiche meno abbienti: è stato dimostrato che un livello d'istruzione ridotto, così come un basso reddito, rappresentano fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di cancro di testa-collo e quindi di LSCC, a prescindere dall'esposizione a fumo o alcol [10].

Vi sono infine alcuni costumi, particolarmente radicati in alcune culture del continente asiatico, che si associano ad un aumentato rischio di sviluppo di tumore della laringe, e di testa e collo in generale: tra questi, il consumo di noci di betel è il più rilevante; il suo effetto sembra essere dose-dipendente e presenta carattere sinergico con l'esposizione al fumo [11]. Questa abitudine ha delle ricadute epidemiologiche rilevanti, cui si accennerà più avanti.

Altri fattori, di minore rilevanza epidemiologica sono l'esposizione, prevalentemente occupazionale, a polveri inalanti (e.g. di legno, asbesto, lane minerali, fibre tessili ed altre): il fattore occupazionale contribuisce alla mortalità di solo il 6% dei casi [7]; e infine il reflusso laringofaringeo e gastroesofageo, che si associano a irritazione cronica della mucosa laringea: nonostante diversi studi abbiano dimostrato un'associazione tra la malattia da reflusso gastro-esofageo e l'insorgenza di displasia laringea, sono ancora necessarie ulteriori evidenze per determinare un'associazione causale. [12]

1.2.3 Epidemiologia

Il tumore della laringe, pur rappresentando una neoplasia rara, è tra le più comuni del distretto testa e collo. Infatti, secondo i dati di GLOBOCAN riferiti all'anno 2022, tra i tumori di questo distretto e tra i tumori in generale, quelli a carico della laringe sono rispettivamente al secondo (preceduti dai tumori della cavità orale) e al ventesimo posto per frequenza, con un'incidenza a livello globale pari a 189,181 nuovi casi all'anno; sempre secondo questi dati, la mortalità si attesta intorno a

103359 morti all'anno, collocandosi al diciottesimo posto in riferimento a tutte le altre neoplasie.

In riferimento alle sottoregioni della laringe, il tumore è localizzato nella stragrande maggioranza dei casi nella sovraglottide o nella glottide: uno studio statunitense del 2024 che analizzava la mortalità del carcinoma della laringe tra il 1975 e il 2017, a partire dai dati del *National Cancer Institute* (NCI) degli USA, ha dimostrato che esso originava nel 34% dei casi nella sovraglottide e nel 52% dei casi nella glottide. Inoltre, il cancro della laringe è pressoché nella totalità dei casi un carcinoma squamocellulare: a conferma di ciò, sempre a partire dai dati del NCI analizzati dallo studio sopra citato, nel 98% dei casi il cancro originava dal rivestimento epiteliale che ricopre la laringe [13].

L'incidenza e la prevalenza, a livello globale, hanno subito un incremento significativo negli ultimi decenni, aumentando rispettivamente di circa il 12% e il 24%: tuttavia, i tassi relativi a questi parametri hanno sperimentato una lieve riduzione: questo fatto potrebbe essere spiegato dall'invecchiamento globale della popolazione, così come dalla crescita demografica, che giustificherebbero un numero assoluto di casi maggiore, anche se con un tasso riferito alla popolazione ridotto [7].

La mortalità, al contrario, ha subito una riduzione di circa il 5% a livello globale: ciò è verosimilmente legato al fatto che oggi le armi terapeutiche contro il LSCC sono sempre più efficaci, specie nei casi diagnosticati in stadio iniziale. Uno studio realizzato da Divakar et al. (2022) ha dimostrato che tra il 1986 e il 2018, la riduzione percentuale della mortalità negli Stati Uniti si è attestata introno al 43%, a fronte di una riduzione del 55% dell'incidenza [14]. Allo stesso tempo, nel lustro 2004-2009 si è osservata una progressione lieve ma costante a tendenza lineare della mortalità [7]. Emerge quindi che nonostante i tassi di incidenza e mortalità siano diminuiti rispetto ai decenni passati, la riduzione della mortalità non segue in maniera proporzionale quella dell'incidenza, e anzi sembra progredire.

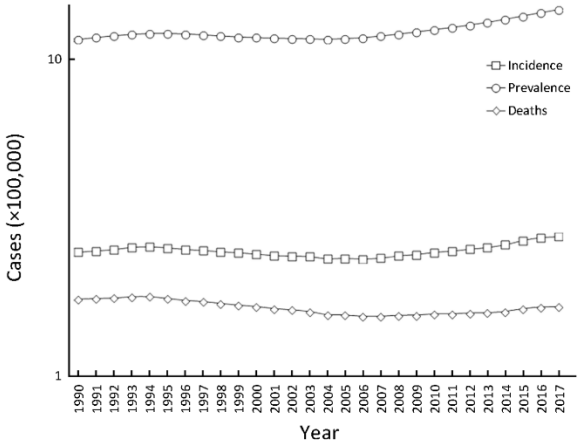

Figura 4*: incidenza, prevalenza, mortalità e DALYs del cancro della laringe negli ultimi trent'anni. Grafico tratto da [7].*

Il tumore alla laringe presenta, inoltre, all'anno 2021, un numero totale di DALY (dall'inglese "*disability-adjusted life years"*) pari a 2 284 843.02. Nonostante in assoluto questo valore si presenti incrementato rispetto al passato (nel 1990 era inferiore di circa il 38%), il valore dei DALY standardizzati per l'età è pari sempre nel 2021, a 153,76, ridotto rispetto al valore di 245,89 dell'anno 1990: si conferma perciò anche per i DALY un trend in declino [15].

Un ultimo parametro utile ad analizzare i dati di mortalità e DALY è rappresentato dall'indice di sviluppo sociodemografico (SDI): è stato dimostrato infatti che nei Paesi ad alto SDI la mortalità e i DALY presentano livelli ridotti rispetto ai Paesi a basso SDI; al contrario, nei Paesi ad alto SDI l'incidenza è più elevata che non nei Paesi a basso indice di sviluppo. Le ragioni di questo sono verosimilmente da ricercare nel fatto che in questi ultimi la diagnosi è più spesso tardiva e i trattamenti (specie quelli più costosi o complessi) in alcuni casi sono ritardati o addirittura non disponibili [15].

L'epidemiologia di questa neoplasia presenta variazioni geografiche degne di nota, dal momento che, sempre secondo i dati GLOBOCAN 2022, circa il 53.1% dei nuovi casi riguarda pazienti provenienti dall'Asia (specialmente Asia meridionale ed occidentale, verosimilmente anche a causa di alcuni costumi delle culture locali, come la masticazione di noci di Betel); il 24.3% dei casi riguarda pazienti provenienti dall'Europa (in particolare Europa dell'est e meridionale); infine, il 9.0% dei casi proviene dall'America del Sud e dai Paesi caraibici. Questi dati

grezzi, tuttavia, quando considerati sotto forma di tassi d'incidenza, restituiscono un quadro che, seppur mantiene variazioni importanti in base alla regione, si discosta parzialmente dal quadro che si evince dai dati GLOBOCAN. I tassi d'incidenza più alti sono, infatti, in Europa (5.45 x 100'000) e in America (3.37 x 100'000); sono intermedi nell'Asia sudorientale (2,59 x 100'000) e più bassi in Africa (0,68 x 100'000); i tassi di mortalità seguono lo stesso pattern [7].

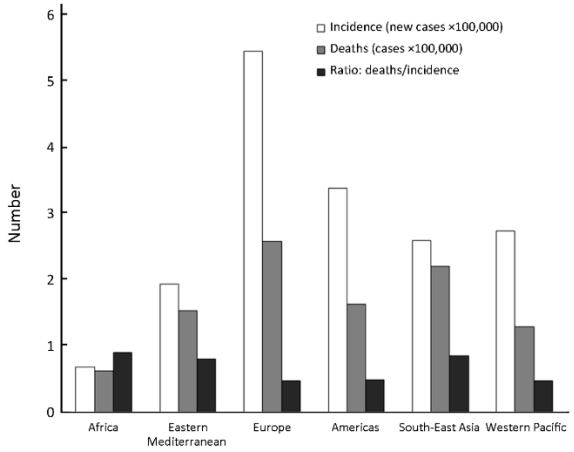

Figura 5*: tassi di incidenza e mortalità e loro rapporto in varie regioni del globo. Grafico tratto da [7].*

Un ulteriore elemento meritevole di attenzione riguarda il diverso carico di malattia tra uomo e donna: se in generale i tumori di testa e collo sono più comuni nell'uomo, nel caso del tumore della laringe gli uomini presentano un'incidenza, una prevalenza e una mortalità di circa 5 volte maggiore rispetto alle donne; non solo, gli uomini presentano un rischio 5 volte maggiore di sviluppare disabilità severa, con un valore di DALY pari a circa 71, rispetto al valore di circa 14 per le donne. È comunque importante sottolineare come la differenza di incidenza e mortalità tra uomini e donne si è ridotta nelle ultime decadi, secondariamente alla diffusione negli anni passati sia dell'abitudine tabagica che del consumo di alcol anche tra persone di sesso femminile [7].

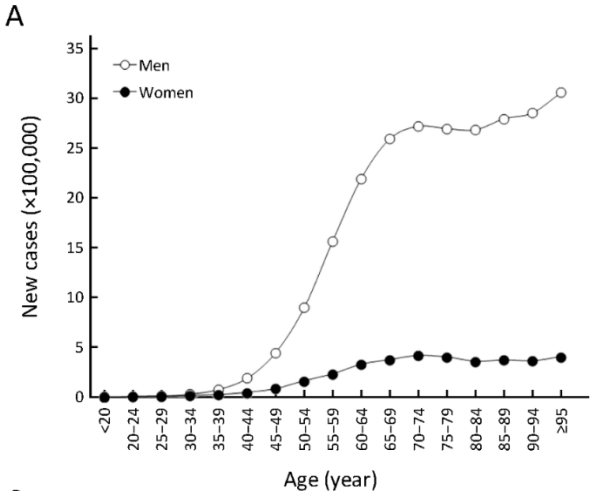

Figura 6*: incidenza per genere negli ultimi trent'anni. Grafico tratto da [7]*

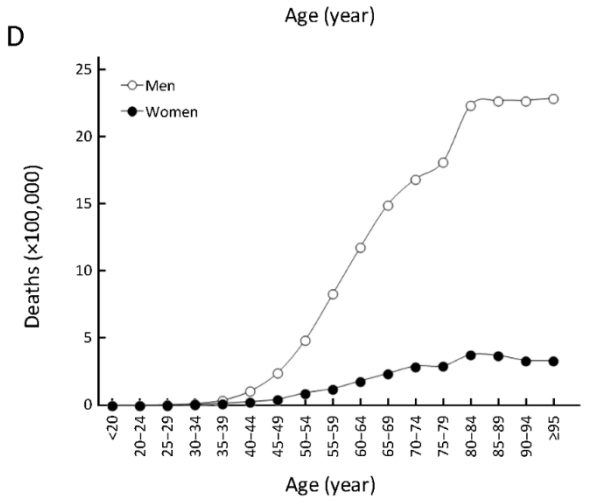

Figura 7*: mortalità per genere negli ultimi trent'anni. Grafico tratto da [7].*

L'età, infine, rappresenta un parametro da considerare con attenzione nel descrivere l'epidemiologia di questi tumori, dal momento che essi insorgono solo molto raramente nei soggetti giovani (<40 anni); l'incidenza incrementa a partire dal cinquantesimo anno d'età e raggiunge poi un picco intorno ai 65 anni, stabilizzandosi successivamente in un plateau o riducendosi leggermente per i pazienti di età estremamente avanzata (≥80 anni). Questo pattern di incidenza è omogeneo in tutti i continenti del globo, anche se in Europa è stato osservato che il picco è raggiunto in fasce d'età leggermente più precoci [16]. La mortalità per età segue un pattern del tutto analogo a quello dell'incidenza, anche se il suo picco si verifica più tardivamente, intorno agli 80 anni [7].

In un'ottica più locale, secondo GLOBOCAN 2022, in Italia il tumore della laringe rappresenta la diciannovesima neoplasia per incidenza, con 4275 nuovi casi nel 2022; la mortalità, nello stesso anno, era di 1626 pazienti, collocandola al ventesimo posto. Questi dati trovano sostanzialmente conferma nell'epidemiologia della regione del Veneto, per la quale il Registro dei Tumori regionale documenta questo tumore come ventitreesimo per incidenza, con 292 nuovi casi nel 2021; l'Istat riporta invece per l'anno 2022 una mortalità pari a 88 casi. È opportuno segnalare che nella nostra Regione il tumore della laringe si colloca al quindicesimo posto per i pazienti di sesso maschile, e che il rapporto di incidenza tra maschi e femmine è di 6.6:1 a carico degli uomini, discostandosi parzialmente dal dato globale, forse a segnalare la diffusione che hanno nella nostra Ragione alcuni comportamenti a rischio (fumo e consumo di alcol nello specifico); infine, il picco d'incidenza si ha nelle fasce d'età tra 80-84 anni per gli uomini e tra 75-79 per le donne, dato che ancora una volta si differenzia leggermente da quello globale.

1.3 Stadiazione

Il carcinoma squamocellulare della laringe viene solitamente stadiato secondo la classificazione TNM elaborata *dall'American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e dalla *Union for International Cancer Control* (UICC). La stadiazione TNM in uso è l'ottava edizione del 2018. [17]

Per la valutazione dei parametri T, N ed M ci si avvale di esame obiettivo ed endoscopico e studio radiologico: in merito a quest'ultimo punto, la letteratura ha recentemente confermato che l'impiego di RM con sequenze morfologiche e DWI ad alta risoluzione permette un'identificazione più precisa dell'estensione del tumore rispetto alla TC multistrato [3].

1.3.1 Valutazione del parametro T

In generale, il parametro T è valutabile come segue:

TX	Il tumore primitivo non è valutabile.
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo.
T_{is}	Carcinoma in situ.

$T_{1-2-3-4}$	Carcinoma con dimensioni e/o estensione crescenti.

La definizione precisa del parametro T si differenzia poi in base alla localizzazione del tumore primitivo.

Per il carcinoma sovraglottico, è la seguente:

T1	Il tumore è limitato a una singola sottosede della sovraglottide, con mobilità delle corde vocali normale.
T2	Il tumore invade la mucosa di più di un sito adiacente (a prescindere che esso sia nella regione glottica, sovraglottica o esterna alla sovraglottide stessa), senza determinare fissità della laringe.
T3	Il tumore è limitato alla laringe e determina fissità delle corde vocali, e/o invade una delle seguenti aree: spazio pre-epiglottico, spazio paraglottico, area post-cricoidea e/o la superficie interna della cartilagine tiroidea.
T4a	Il tumore penetra attraverso la lamina della cart. tiroidea e/o invade tessuti extra-laringei, come la trachea, i tessuti molli del collo (compresi i muscoli estrinseci della lingua, i muscoli della loggia anteriore del collo, la tiroide e l'esofago).
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale e/o avvolge l'arteria carotidea e/o infiltra le strutture mediastiniche.

Per il carcinoma glottico, il T è definito come segue:

T1	Il tumore è limitato alle corde vocali, con normale mobilità e possibile coinvolgimento delle commissure anteriore e posteriore.	
	T1a	Il tumore è limitato a una singola corda vocale.
	T1b	Il tumore coinvolge entrambe le corde vocali.
T2	Il tumore si estende alla sovraglottide e/o alla subglottide, e/o determina ipomobilità delle corde vocali.	
T3	Il tumore è limitato alla laringe e determina fissità delle corde vocali, e/o invade lo spazio paraglottico o la superficie interna della cartilagine tiroidea.	

T4a	Il tumore penetra attraverso la superficie esterna della lamina della cart. tiroidea e/o invade tessuti extra-laringei, come la trachea, i tessuti molli del collo (compresi i muscoli estrinseci della lingua, i muscoli della loggia anteriore del collo, la tiroide e l'esofago).
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale e/o avvolge l'arteria carotidea e/o infiltra le strutture mediastiniche.

Infine, per il carcinoma subglottico, la valutazione è come segue:

T1	Il tumore è limitato alla sottoglottide.
T2	Il tumore si estende alle corde vocali con mobilità normale o alterata, ma senza fissità.
T3	Il tumore è limitato alla laringe con fissità delle corde vocali.
T4a	Il tumore invade la cricoide o la cartilagine tiroidea e/o invade tessuti extra-laringei, come la trachea, i tessuti molli del collo (compresi i muscoli estrinseci della lingua, i muscoli della loggia anteriore del collo, la tiroide e l'esofago).
T4b	Il tumore invade lo spazio prevertebrale e/o avvolge l'arteria carotidea e/o infiltra le strutture mediastiniche.

La classificazione sopra esposta è valida sia per la stadiazione clinica (cTNM) che patologica (pTNM).

1.3.2 Valutazione del parametro N

La valutazione del parametro N prende in esame il coinvolgimento dei linfonodi regionali, che nel caso del carcinoma laringeo sono i linfonodi cervicali. L'estensione extranodale (ENE, dall'inglese *extranodal extension*) è evidente clinicamente qualora siano presenti il coinvolgimento cutaneo e/o la fissità rispetto ai piani profondi o alle strutture limitrofe e/o il coinvolgimento di strutture nervose adiacenti.

N1	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, senza estensione extranodale, con dimensione massima di 3 cm.

N2	N2a	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, senza estensione extranodale, con dimensioni tra i 3 cm e i 6 cm.
	N2b	Metastasi in multipli linfonodi ipsilaterali, di cui nessuno di dimensioni maggiori a 6 cm, senza estensione extranodale.
	N2c	Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, di cui nessuno di dimensioni maggiori a 6 cm, senza estensione extranodale.
N3a	Metastasi in un singolo linfonodo di dimensioni maggiori di 6 cm, senza estensione extranodale.	
N3b	Metastasi in linfonodi singoli o multipli con evidenza clinica di estensione extranodale.	

La stadiazione patologica (pTNM) del parametro N si distingue da quella clinica ed è la seguente:

pNX	I linfonodi regionali non sono valutabili istologicamente.	
pN0	Nessun segno di metastasi linfonodale.	
pN1	Metastasi in un singolo linfonodo, senza estensione extranodale e con dimensioni massime di 3 cm.	
pN2	pN2a	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale con dimensioni massime di 3 cm con estensione extranodale oppure con dimensioni comprese tra 3 cm e 6 cm senza estensione extranodale.
	pN2b	Metastasi in multipli linfonodi ipsilaterali di cui nessuno con dimensioni maggiori di 6 cm, senza estensione extranodale.
	pN2c	Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali al tumore primitivo, di cui nessuno con dimensioni maggiori di 6 cm, senza estensione extranodale.
pN3a	Metastasi in linfonodo con dimensione superiore a 6 cm, senza estensione extranodale.	
pN3b	Metastasi in linfonodo con dimensioni maggiori di 3 cm ed estensione extranodale oppure in multipli linfonodi ipsilaterali con estensione extranodale oppure in linfonodi bilaterali o controlaterali con estensione extranodale.	

1.3.3 Valutazione del parametro M

La valutazione del parametro M distingue due casi: M0 in assenza di metastasi a distanza; M1 in presenza di metastasi a distanza.

1.3.4. Definizione dello stadio

La combinazione dei parametri T, N ed M permette di definire lo stadio di malattia secondo la tabella che segue:

Stadio 0	T_{is}	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadio IV A	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stadio IV B	T4b	Qualsiasi N	M0
	Qualsiasi T	N3	M0
Stadio IV C	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

1.3.5 Elementi clinico-patologici rilevanti per la stadiazione

Dall'analisi dei criteri per la definizione del parametro T, si evince il ruolo chiave che alcuni elementi clinico-patologici (sottolineati graficamente nelle tabelle esposte sopra) rivestono nella stadiazione del LSCC, tanto per gli stadi iniziali (T2), quanto per gli stadi intermedio-avanzati (T3-T4): si fa riferimento in particolare al coinvolgimento delle corde vocali e alla diffusione attraverso gli spazi viscerali della laringe e alle strutture limitrofe. Questi elementi, secondo la visione dell'attuale TNM, hanno più rilevanza nella definizione del parametro T che non l'effettiva dimensione della neoplasia, a differenza di molti altri organi.

Per quanto riguarda l'alterazione della motilità delle corde vocali, è bene specificare che ha più rilevanza considerare la funzionalità del complesso corda vocale-aritenoide, che va a costituire nell'insieme la VCAU (dall'inglese "*vocal cord-arytenoid unit")* [18]: ciò è legato al fatto che distinguere all'esame endoscopico le alterazioni della mobilità delle singole corde vocali dalle alterazioni a carico delle singole aritenoidi è particolarmente difficoltoso e soggetto a interpretazione soggettiva [18]; inoltre, nei pazienti con motilità alterata della VCAU, i pattern di coinvolgimento dei muscoli intrinseci che permettono il movimento delle corde vocali, così come del coinvolgimento dell'articolazione cricoaritenoidea sono simili [19]. Infine, nemmeno la stadiazione TNM distingue le alterazioni a carico di aritenoidi e corde vocali.

In generale si può dunque affermare che l'alterazione della motilità della VCAU rappresenta un passaggio quasi obbligato nella storia naturale del LSCC, e da un punto di vista clinico-patologico segna la transizione da forme in stadio iniziale a forme in stadio intermedio-avanzato. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi eziologici alla base di questa alterazione, anche se la letteratura è concorde nell'affermare che almeno inizialmente il difetto della mobilità è da ricondurre o all'invasione del SPG o all'infiltrazione del muscolo vocale (ovvero il muscolo tiroaritenoideo) [20] [21]. Gli altri meccanismi, che intervengono verosimilmente in una seconda fase, sono schematicamente riassumibili come di seguito:

- Effetto "massa" esercitato dal volume della neoplasia sopraglottica; [22]
- Invasione dello spazio paraglottico posteriore e inferiore; [22–24]
- Invasione diretta dell'articolazione cricoaritenoidea (CAJ, dall'inglese "*crico-arytenoid joint*") e/o del muscolo cricoaritenoideo laterale; [25]
- Invasione del muscolo cricoaritenoideo posteriore, con invasione dell'ipofaringe e coinvolgimento del n. laringeo ricorrente; [22]
- Coinvolgimento infiammatorio di natura artritica della CAJ, legato alla presenza di zone di infiammazione peritumorale. [22]

Si può intuire dunque che l'alterazione della motilità della VCAU, alla luce dei possibili meccanismi eziologici e delle strutture che in sua presenza sono coinvolte,

ha importanti ricadute sulla stadiazione: questo era chiaro fin dalla prima stesura della classificazione TNM per il carcinoma epiteliale laringeo, dal momento che l'ipomobilità o fissità delle corde vocali era fin da allora presente e mai modificata nelle tabelle per la valutazione del parametro T. [26] Non solo, si sottolinea come l'ipomobilità o fissità, che sono valutate clinicamente in endoscopia, sono già di per sé sufficienti per la pTNM.

Infatti, più nello specifico possiamo notare che:

- Per il carcinoma sovraglottico la presenza di fissità della VCAU è sufficiente per classificare la neoplasia sia come cT3, che come pT3.
- Per il carcinoma glottico, la presenza di ipomobilità è sufficiente per classificare la neoplasia sia come cT2 che come pT2; invece, quando è presente fissità, si può classificare sia come cT3 che come pT3.

L'alterazione della mobilità aritenoidea è in grado di influenzare allo stesso tempo la prognosi del carcinoma laringeo, specialmente quando questo si localizza a livello della glottide: infatti, la letteratura ha dimostrato che nelle forme di LSCC glottico c/pT2, le neoplasie con ipomobilità della VCAU presentano una prognosi peggiore rispetto alle forme con mobilità conservata, tanto da far nascere la proposta, da parte di vari autori, di distinguere le forme T2 in T2a quando presentano mobilità conservata e in T2b quando invece essa è alterata. [27]

Per concludere, è tuttavia necessario sottolineare come uno studio recente abbia dimostrato che gli attuali metodi di valutazione (i.e. clinico-endoscopica e radiologica) della mobilità aritenoidea sono caratterizzati da una scarsa riproducibilità tra osservatori diversi, specialmente per quanto concerne le neoplasie sovraglottiche, così come da una scarsa affidabilità, legata alla tecnica di laringoscopia utilizzata e all'esperienza del valutatore. Queste evidenze non possono che mettere in discussione il ruolo, che per tutti i motivi sopra esposti oggi è ancora centrale, della motilità aritenoidea nella stadiazione e prognosi del LSCC. [18]

Il secondo elemento in grado di influenzare fortemente il parametro T meritevole di attenzione è la diffusione della neoplasia attraverso gli spazi viscerali della laringe; si può notare che:

- Per il carcinoma sovraglottico, quando la neoplasia invade lo SPE o lo SPG, essa può essere classificata come c/pT3;
- Per il carcinoma glottico, quando la neoplasia invade lo SPG, essa è classificabile come c/pT3.
- Non solo, si consideri che l'invasione dello SPG offre la possibilità alla neoplasia di estendersi al di fuori dell'organo, evento che si accompagnerebbe alla classificazione come c/pT4a e T4b nelle forme più avanzate.
- Infine, considerando che l'invasione dello SPG rappresenta uno dei più precoci momenti eziopatogenetici che possono portare ad alterazioni della motilità della VCAU, la diffusione attraverso gli spazi viscerali si collega a doppio filo con l'alterazione della mobilità aritenoidea nell'influenzare la stadiazione del T.

Questa forte influenza sul parametro T è legata al fatto che, come si intuisce, l'invasione di questi spazi riflette un'estensione considerevole della malattia, oltre al fatto che, come si accennava poco sopra, può far sì che la neoplasia stessa acquisisca un'estensione transglottica o invada strutture di confine limitrofe (come ad esempio lo scudo tiroideo, che pure compare, quando infiltrato, tra i criteri per definire il T3).

La diffusione attraverso questi spazi, seppur non del tutto prevedibile, tende a seguire dei percorsi preferenziali, che dipendono in primis dalla localizzazione primitiva del tumore, e in secondo luogo da alcuni elementi anatomici e strutturali della laringe, che possono facilitare o contrastare la diffusione intra-organo. Alcune di queste vie predefinite di diffusione sono le seguenti:

- Quando il tumore primitivo è localizzato a livello della sovraglottide, specialmente a livello della mucosa che riveste la superficie laringea

dell'epiglottide, la neoplasia tende a diffondere attraverso l'epiglottide stessa: questa invasione avviene attraverso le fossette della cartilagine, lungo i vasi sanguigni e i dotti delle ghiandole sieromucinose.
Un secondo pattern di diffusione è quello che avviene attraverso lo SPE, che, come già noto, presenta al suo interno tessuti molli che non si oppongono all'invasione carcinomatosa;

- Dal momento che, come già spiegato nella prima sezione dell'introduzione, lo SPE e lo SPG sono in continuità tra di loro, si intuisce che l'invasione dello spazio pre-epiglottico può condurre all'invasione anche di quello paraglottico (e viceversa), aprendo la possibilità per il carcinoma di assumere un'estensione transglottica nello scenario peggiore.
- Quando il tumore primitivo è localizzato a livello della glottide, tende solitamente a presentarsi inizialmente tra il terzo anteriore e il terzo medio delle corde vocali. A questo livello, la neoplasia tende ad estendersi con relativa rapidità ai tessuti sottostanti attraverso lo spazio di Reinke, che non fornisce alcun ostacolo; da questo spazio, inoltre, la neoplasia si può estendere anche alla corda vocale controlaterale, passando attraverso la commissura anteriore. Nel punto d'inserzione di quest'ultima a livello della cartilagine tiroidea, il pericondrio è assente: nonostante tale assenza possa far pensare a un maggior rischio di invasione a carico di tale cartilagine, in realtà il tendine della commissura anteriore offre un ostacolo molto resistente all'invasione carcinomatosa.
- Infine, le neoplasie laringee frequentemente acquisiscono la capacità di invadere ed attraversare le membrane elastiche dell'organo, ovvero cono elastico e membrana quadrangolare: queste strutture, infatti, sono in grado di contrastare la diffusione della malattia solo quando essa è negli stadi iniziali. Quando la neoplasia oltrepassa il cono elastico, in particolare, viene facilitato non solo l'accesso alla sottoglottide, ma anche la diffusione extra-organo.

Vi sono tuttavia alcuni elementi strutturali della laringe che ostacolano la diffusione delle neoplasie; queste barriere naturali sono rappresentate da:

- Pericondrio della cartilagine tiroidea; si noti però che nelle zone in cui la cartilagine tiroidea si ossifica, l'invasione tende ad avvenire con più facilità.
- Il legamento ioepiglottico.
- Infine, la conformazione tridimensionale dello spazio paraglottico, che sul piano coronale è paragonabile a una clessidra la cui strettoia è legata alla presenza del ventricolo di Morgagni; questa forma sembra ostacolare la diffusione attraverso lo SPG, che altrimenti, alla stregua dello SPE, non offrirebbe grandi ostacoli.

Appare chiaro che valutare i pattern di diffusione del LSCC attraverso gli spazi viscerali risulta difficoltoso avvalendosi solo dell'esame endoscopico: in quest'ottica è fondamentale, nel work-up diagnostico, ottenere un inquadramento radiologico il più preciso possibile, per valutare nel dettaglio la diffusione della malattia e il coinvolgimento della laringe e dei tessuti limitrofi. A questo fine, come già sottolineato in precedenza, è opportuno fare ricorso alle tecniche più aggiornate di imaging, tra le quali il ruolo principale è esercitato dalla RM ad alta risoluzione.

1.4 Trattamenti del LSCC

L'armamentario terapeutico a nostra disposizione contro il LSCC è oggi ricco di alternative, anche se per lungo tempo le terapie a disposizione erano sostanzialmente due: la laringectomia totale (che venne eseguita per la prima volta nel 1873 [28]) come unica opzione chirurgica e la radioterapia. L'associazione di queste due tecniche, il cui intento era ottenere il maggior grado di controllo loco-regionale della malattia anche se a scapito della funzione d'organo, è stata il trattamento standard fino alla prima metà del ventesimo secolo. A partire dalla seconda metà del secolo scorso si è verificato un progresso delle tecniche chirurgiche, con la messa a punto dei primi interventi di chirurgia conservativa, ovvero le laringectomie parziali. In generale, grazie a queste tecniche divenne possibile coniugare da un lato la radicalità dell'intervento e dall'altro il risparmio delle funzioni laringee [29]. Il ruolo della chirurgia parziale, che comunque era rilevante principalmente nelle forme iniziali o intermedie di malattia, è stato poi ridimensionato sul finire del Novecento grazie alla dimostrazione di non-inferiorità dei protocolli terapeutici a base di chemio-radioterapia definitiva rispetto al

trattamento chirurgico: in tal senso, uno degli studi più importanti fu quello realizzato dal *Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* nel 1991, che dimostrò come nelle forme avanzate di LSCC trattate non chirurgicamente fosse possibile preservare la laringe senza compromettere la sopravvivenza globale. [30] Nonostante il grande ottimismo che questo lavoro suscitò, alcuni studi prospettici, realizzati in seguito con lo scopo di valutare a lungo termine la sopravvivenza e la preservazione della laringe nei pazienti trattati con protocollo non chirurgico, misero in luce alcuni limiti legati a questo tipo di trattamento: nello specifico, uno studio di Forastiere et al. (2012), comparando tre gruppi di pazienti (trattati rispettivamente con chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia; chemioradioterapia concomitante; radioterapia esclusiva) evidenziò come nel follow-up a distanza i vantaggi in termini di sopravvivenza globale tra i diversi gruppi non fossero statisticamente significativi; inoltre, nel braccio di pazienti trattati con chemio-radioterapia concomitanti, il numero di morti non cancro-correlate era maggiore che non nei restanti gruppi, fatto da attribuire a una maggiore tossicità del trattamento. Lo studio citato si concludeva con il suggerimento di implementare nuove strategie per la preservazione d'organo, con minore morbidità rispetto alla chemio-radioterapia [31]. Ecco dunque che i dubbi e gli interrogativi che questo studio sollevò contribuirono, insieme a una sempre maggiore comprensione della biologia del LSCC e un continuo progresso delle tecniche chirurgiche, a incentivare lo sviluppo e l'applicazione di nuove tecniche di chirurgia parziale della laringe, con l'intento di rendere più modulabile il trattamento dei pazienti (specialmente quelli con malattia locale intermedia-avanzata), sempre nell'ottica di coniugare preservazione d'organo e controllo di malattia; è sulla scorta di queste considerazioni che, fin dai primi anni duemila, le laringectomie parziali orizzontali hanno assunto un ruolo sempre più rilevante, senza comunque scalzare il ruolo curativo che la laringectomia totale ancora oggi riveste per le forme avanzate di malattia. [32]

Per ricapitolare, i trattamenti a disposizione per il LSCC sono i seguenti:

- Trattamenti conservativi, distinti a loro volta in:

  - Non chirurgici: radioterapia (RT) e la sua eventuale associazione con la chemioterapia (CT), come la chemio-radioterapia concomitanti (CRT) o la chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia o chemio-radioterapia (iCT+(C)RT);
  - Chirurgia parziale (laringectomie parziali verticali; laringectomie parziali orizzontali; resezione transorale sovraglottica o glottica).
- Trattamenti non conservativi: laringectomia totale (LT).

A questi si affiancano, a seconda dei casi, altre procedure come lo svuotamento linfonodale laterocervicale, la tiroidectomia e la faringectomia.

In generale, negli stadi iniziali di malattia (stadi I e II) il trattamento può essere unimodale, chirurgico o radioterapico (RT) definitivo; negli stadi di malattia avanzata (stadi III e IV) il trattamento è multimodale, a base di chirurgia seguita da radioterapia o chemioradioterapia concomitanti (CRT) adiuvanti, oppure a base di radioterapia o chemioradioterapia, seguite se necessario da chirurgia di salvataggio.

Indicativamente, negli stadi I e II la terapia sarà conservativa, mentre negli stadi III e IV può essere sia conservativa che radicale: la scelta del trattamento non è semplice in questi casi, ed è necessario essere meticolosi non solo nella scelta della modalità di trattamento primaria, ma anche su quale tipologia di intervento eventualmente eseguire; la localizzazione primitiva della neoplasia e la sua distribuzione topografica giocano un ruolo determinante nella decisione del trattamento.

Si analizzeranno perciò di seguito le principali indicazioni terapeutiche in varie tipologie di neoplasia laringea, secondo la versione 2 del 2024 delle linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) per il cancro di testa e collo. [33]

1.4.1 Neoplasie sovraglottiche

Dal momento che nelle neoplasie sovraglottiche è frequente il riscontro di metastasi linfonodale, tanto da riguardare fino al 40% circa dei pazienti [34], nel delineare le indicazioni terapeutiche per questa forma di LSCC è bene distinguere fin da subito

le forme di malattia senza metastasi linfonodali (N0) da quelle con coinvolgimento dei linfonodi (N+).

Nelle forme cT1-2N0 e in casi selezionati di cT3N0, il trattamento primario è scelto tra la radioterapia definitiva, la resezione endoscopica con svuotamento cervicale o la laringectomia parziale. A seguito della stadiazione patologica, si può eventualmente ricorrere a un trattamento adiuvante a scelta tra RT, CRT o ri-resezione (quest'ultima solo in pazienti altamente selezionati, con margini e linfonodi positivi). La resezione endoscopica si avvale di microchirurgia laser transorale (TOLM, dall'inglese "*transoral laser microsurgery"*) o chirurgia robotica transorale (TORS); entrambe presentano una mortalità globale e specifica per malattia inferiori rispetto alla RT. [35]

Nella maggioranza delle forme cT3N0, si può fare ricorso a CRT/RT definitive, chemioterapia di induzione (cui seguirà RT o RT/CHT oppure laringectomia totale in relazione alla risposta al trattamento), oppure laringectomia con tiroidectomia e svuotamento linfonodale; a seguito della stadiazione patologica si può valutare il trattamento adiuvante (CRT o RT).

Nelle forme N+ iniziali (cT1-2) e in alcuni casi selezionati di cT3 il trattamento è scelto tra RT definitiva, CRT, chemioterapia di induzione o chirurgia conservativa (resezione endoscopica o laringectomia parziale), cui si aggiunge lo svuotamento laterocervicale. Nelle forme N+ più avanzate, cT3N+, le opzioni a disposizione sono la CRT, la chemioterapia d'induzione oppure la laringectomia con tiroidectomia e svuotamento laterocervicale ipsilaterali.

Per le neoplasie sovraglottiche in stadio cT4a, N0-3, l'opzione indicata è la chirurgia: se le linee guida NCCN suggeriscono la laringectomia con svuotamento linfonodale bilaterale e tiroidectomia a seconda dei casi, in realtà non vi è un consenso generale, e in alcuni casi è possibile optare anche per la chirurgia parziale.

Infine, nelle forme cT4b, N0-3, la scelta del trattamento varia da caso a caso e prende in considerazione il performance status (PS) del paziente: questi pazienti possono essere indirizzati a trial clinici o a trattamento non chirurgico.

In tutti i casi appena citati, a seguito della stadiazione patologica, si può aggiungere un trattamento adiuvante (RT o CRT).

1.4.2 Neoplasie glottiche

Nel caso delle neoplasie glottiche, stante la minore probabilità di metastasi linfonodale, le indicazioni terapeutiche non prevedono che lo svuotamento laterocervicale sia sempre eseguito, specialmente negli stadi iniziali.

Nelle forme di neoplasia glottica classificate clinicamente come C_{is}, il trattamento può essere scelto tra resezione endoscopica o RT; nelle forme cT1-2, N0 e alcuni casi selezionati di cT3, N0, le opzioni comprendono RT oppure laringectomia parziale o resezione endoscopica, con eventualmente l'associazione di svuotamento laterocervicale se indicato. La resezione per via transorale si può attuare tramite TOLM, che in questo caso assume il nome di cordectomia. Questo intervento presenta outcome oncologici comparabili alla RT, anche se possiede dei vantaggi specifici, legati a un minor tasso di complicanze, minor tempo di ricovero e minor costo. [36]

Nelle forme cT3, N0-1, si può ricorrere a CRT o RT, chemioterapia d'induzione o chirurgia. In casi selezionati può essere indicata una laringectomia parziale o, in alternativa, la laringectomia totale, combinata con svuotamento ipsi/bilaterale. Nelle forme cT3, N2-3, sono indicate CRT, chemioterapia d'induzione o chirurgia, ovvero laringectomia totale e svuotamento linfonodale ipsi/bilaterale del collo, così come dei linfonodi pre- e paratracheali.

Per le neoplasie glottiche in stadio cT4a, N0-3, l'opzione indicata è la chirurgia: analogamente alle neoplasie sovraglottiche, è indicata una laringectomia totale in associazione a svuotamento laterocervicale ed eventuale tiroidectomia. In casi superselezionati di minima estensione extralaringea anteriore può esservi indicazione a laringectomia parziale.

In tutti i casi appena citati, a seguito della stadiazione patologica, si può aggiungere un trattamento adiuvante (RT o CRT).

1.4.3 Neoplasie laringee molto avanzate

Nelle forme molto avanzate di neoplasia laringea (cT4b, N0-3b) il trattamento primario è solitamente non chirurgico (trial clinico, chemioterapia, immunoterapia), e laddove queste vie non possano essere percorse, l'indicazione è a terapia di supporto e palliativa.

Sono meritevoli di un discorso a parte le forme di malattia ricorrente o persistente, che riguardano dal 16% fino al 40% dei pazienti [37]: in queste forme, a seguito del fallimento di un trattamento, le altre modalità non impiegate potranno essere prese in considerazione, a seconda del caso.

1.4.4 Neoplasie sottoglottiche

Le neoplasie sottoglottiche tendono a presentarsi alla diagnosi in forma avanzata, dal momento che si tratta di neoplasie clinicamente silenti negli stadi iniziali. Per il trattamento si può ricorrere nelle forme iniziali a RT o chirurgia, anche se si ritiene che vi sia uno spazio molto limitato per la chirurgia conservativa. Nelle forme avanzate si fa uso di CRT oppure di laringectomia totale estesa frequentemente alla trachea con terapia adiuvante (RT o CRT). [38]

1.4.5 Laringectomia totale

La laringectomia totale (LT) consiste sinteticamente nell'asportazione totale della laringe, con separazione definitiva della via respiratoria da quella digestiva. Si tratta di un intervento con una lunga storia di applicazione nel trattamento del LSCC, essendo stato descritto per la prima volta da Billroth nel 1873. Ancora oggi si configura come il trattamento primario per le forme più avanzate (ad es. con estensione extralaringea o con estensione in sottoglottide e invasione della cricoide) e per i pazienti con funzionalità laringea pre-trattamento scadente (ad es. con disfagia e aspirazione cronica) [38]. La LT rappresenta uno strumento molto utile nelle mani del chirurgo per i pazienti con inalazione cronica per incompetenza laringea a seguito dei trattamenti chirurgici o radioterapici.

La LT porta inevitabilmente alla perdita della voce laringea e può comportare l'insorgenza nel decorso post-operatorio di complicanze rilevanti, tra cui ematoma

e infezioni del collo, fistola faringocutanea, stenosi dello stoma e stenosi faringoesofagea. La selezione del paziente da sottoporre a questo intervento è una fase critica del processo di cura che deve prendere in considerazione non solo numerosi fattori relativi al paziente, alla malattia e alla struttura dove viene eseguita, ma anche il percorso riabilitativo che il paziente stesso dovrà affrontare post-intervento, per riprendere l'uso di deglutizione e voce: quest'ultima può essere prodotta in diversi modi, come ad esempio con laringofono, voce esofagea o protesi fonatoria, il cui posizionamento, che avviene dopo la realizzazione di una fistola tracheoesofagea, può essere primario o secondario (quando avviene in un secondo tempo successivo alla LT). La riabilitazione di queste funzioni è di fondamentale importanza, poiché incidono profondamente sulla sfera psicofisica del paziente.

1.4.6 Laringectomie parziali orizzontali

Le laringectomie parziali orizzontali a cielo aperto (OPHL) comprendono un insieme di tecniche di chirurgia parziale della laringe, sviluppate per la prima volta in alcune varianti già negli anni '50 del secolo scorso, che ad oggi rappresentano il trattamento primario per le forme iniziali/intermedie di LSCC glottico o sopraglottico non passibili di tecniche endoscopiche/transorali.

Si tratta di procedure che concettualmente prevedono la resezione "a cassetto" delle strutture laringee, attraverso un accesso chirurgico trasversale. La European Laryngological Society (ELS) ha proposto una classificazione ufficiale delle varie tipologie [32], che viene sintetizzata di seguito.

Si identificano tre tipologie di OPHL, sulla base del limite inferiore della resezione:

- OPHL di tipo I: laringectomia sopraglottica;
- OPHL di tipo II: laringectomia sopracricoidea;
- OPHL di tipo III: laringectomia sopratracheale.

Per le OPHL di tipo II e III il suffisso "a" indica che l'epiglottide sopraioidea è stata risparmiata, mentre il suffisso "b" indica che è stata rimossa.

Inoltre, al tipo viene affiancata una sigla, ad indicare l'estensione della resezione a strutture laringee o faringee adiacenti:

- + ARY: resezione estesa a un'aritenoide, specificando su quale lato;
- + BOT: estensione alla base della lingua;
- + PIR: estensione al seno piriforme, specificando il lato;
- + CAU: estensione a un'unità crico-aritenoidea, che comprende aritenoide, CAJ e la superficie superiore dell'emicricoide, specificando quale lato è rimosso.

1.4.7 Trattamento non chirurgico

Il trattamento non chirurgico (NST, dall'inglese "*non-surgical treatment*") per il LSCC, come visto, si avvale di radioterapia, chemioterapia o un'associazione di queste.

Se per la RT le tecniche utilizzate sono la IMRT (dall'inglese "*Intensity modulated* RT") o la 3D-RT (3D-*conformal* RT, o radioterapia conformazionale), per la chemioterapia gli agenti farmacologici cambiano in base al trattamento:

- Per la chemioterapia d'induzione si sono utilizzati in passato cisplatino e 5-fluorouracile in associazione (PF). Più recentemente è stata dimostrata la superiorità di un protocollo in cui a PF si aggiunge docetaxel (TPF). Tale combinazione ha mostrato una sopravvivenza globale e una sopravvivenza priva di progressione migliori rispetto al solo PF. [39]
- Per la chemioterapia concomitante si utilizza solitamente il cis-platino; nei pazienti intolleranti o non sottoponibili a cis-platino, si può utilizzare il carboplatino. [39]

1.5 Problematiche specifiche nella scelta dei trattamenti

La scelta del trattamento cui sottoporre i pazienti con LSCC, nonostante le linee guida NCCN offrano un valido spunto se non prescrittivo almeno orientativo specialmente per le forme iniziali-intermedie, è resa comunque difficoltosa in

alcuni casi a causa delle problematiche connesse alle singole tipologie di trattamento.

In generale, si consideri che ognuna di queste si associa ad outcome oncologici precisi e si accompagna a conseguenze funzionali e possibili complicanze; nello specifico:

- La laringectomia totale, come già si accennava, comporta la perdita permanente della voce laringea e può complicarsi con difficoltà deglutitoria in caso di stenosi; perciò, l'impatto assistenziale che questi fattori hanno sul paziente non sono trascurabili, senza considerare l'influenza psicosociale che comporta in particolare la perdita della voce.
- Le OPHL, in caso di disfunzione della laringe residua, si possono accompagnare a complicanze come polmoniti da aspirazione, fistole tracheocutanee o stenosi laringea, e anch'esse possono alterare fonazione e deglutizione, motivo per cui tradizionalmente l'età avanzata era considerata una controindicazione. Tuttavia, uno studio del 2014 ha dimostrato che nei soggetti anziani le alterazioni a carico della laringe operata non causano una diminuzione significativa della qualità di vita, e che le alterazioni gravi sono inaspettatamente meno frequenti rispetto a quanto si potrebbe pensare. [40] Un ulteriore studio ha dimostrato che se i pazienti sottoposti a OPHL completano il ciclo riabilitativo, a prescindere dall'età, raggiungono risultati funzionali soddisfacenti, e la loro laringe presenta segni di invecchiamento funzionale meno evidenti rispetto ai soggetti non operati. [41]
- Infine, il NST si accompagna a noti effetti collaterali, sia immediati sia tardivi che hanno rilevanza nel trattamento dei pazienti con LSCC sempre in riferimento alla disfunzione laringea che possono provocare, espressa in termini di disfonia e disfagia. Gli effetti tardivi di tossicità possono riguardare i tessuti sottocutanei, le ghiandole salivari, la faringe e l'esofago, così come la laringe ovviamente: non solo questo pattern di coinvolgimento è quello più frequentemente riscontrato nello studio di follow-up del gruppo RTOG 91-11 realizzato da Forastiere et al. del 2013 [31], ma è anche ugualmente distribuito nelle varie forme di NST, come da disegno dello

studio già esposto. Inoltre, l'impiego del NST rende più difficoltoso il ricorso a chirurgia (TL) di salvataggio nei pazienti in cui è necessaria.

Tutto ciò va poi considerato alla luce della questione della preservazione d'organo nei casi di LSCC intermedio-avanzati (T3 e T4a), che rappresenta un argomento quanto mai attuale e a riguardo del quale la letteratura scientifica è molto controversa. La scelta del trattamento in questi casi è particolarmente ardua e ancora oggi non si riesce a delineare con un consenso di scala internazionale il miglior trattamento da intraprendere. [42] I motivi sono diversi:

- Innanzitutto, l'eterogeneità delle lesioni tumorali con stadiazione locale T3 e T4a: lesioni diverse si associano a comportamenti biologici e possibili cause di fallimento terapeutico diversi. [42,43] Ad esempio, le neoplasie T3 che si estendono alla porzione posteriore (rispetto al "*magic plane*" già descritto) dello SPG sottoposte ad OPHL presentano outcome oncologici simili a quelli delle neoplasie T4a, e comunque peggiori rispetto alle neoplasie T3 che si limitano alla porzione anteriore del PGS. [24] Non solo, anche le neoplasie glottiche con invasione dello STCA presentano outcome oncologici scadenti quando trattate con OPHL o NST, e andrebbero invece considerate ab initio come neoplasie extralaringee e indirizzate quindi a LT, o tuttalpiù a OPHL solo dopo aver ponderato accuratamente tutti i fattori in gioco. [23]
- Inoltre, come riporta l'aggiornamento del 2018 delle linee guida ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) per il LSCC, è stato dimostrato che l'uso indiscriminato di NST nei pazienti con T3-4 non sempre si associa a risultati oncologici ottimali, e che in alcuni pazienti con T3 esteso o T4a e/o funzionalità laringea scadente pre-trattamento i risultati migliori si ottengono con LT [44], sempre a sottolineare la diversità di questa categoria di neoplasie nella risposta ai trattamenti.
- In aggiunta, se le varie opzioni di trattamento hanno dimostrato risultati oncologici comparabili (anche se con prognosi diverse nei casi appena citati) [24], gli outcome funzionali sono molto variabili in relazione a qualità di vita, fonazione residua e deglutizione. L'importanza di questi outcome

nell'oncologia della testa e del collo non è mai trascurabile, e anzi viene di prassi oggi considerata alla stessa stregua rispetto a quelli oncologici. A riprova di questo, anni fa considerazioni di questo genere portarono alla definizione di un importante endpoint per la misurazione dell'outcome funzionale, ovvero la sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea (LEDFS, dalla lingua inglese), secondo cui l'evento che dà luogo alla misurazione è la morte o la comparsa di disfunzione laringo-esofagea (espressa in termini di tracheostomia, gastrostomia o laringectomia di salvataggio): secondo i suoi Autori, tale parametro dovrebbe essere l'endpoint primario di tutti i trial che studino la preservazione d'organo. [45] Recentemente la letteratura ha inoltre sottolineato come la preservazione anatomica d'organo non si accompagna necessariamente alla preservazione delle sue funzioni, a partire dallo studio a lungo termine del gruppo RTOG [31,46].

Emerge quindi un quadro in cui la scelta del trattamento prevede la selezione accurata del paziente, con l'identificazione di buoni candidati alla preservazione d'organo da un lato, e dall'altro di pazienti in cui la miglior combinazione di outcome oncologici e funzionali è raggiungibile a scapito della preservazione d'organo. [38]

1.6 Scopo dello studio

Considerando che l'alterazione funzionale del complesso crico-aritenoideo rappresenta un momento caratteristico della storia naturale del LSCC, il carcinoma laringeo con compromissione della motilità aritenoidea (MI-LSCC, dall'inglese "*mobility-impairing laringeal squamous cell carcinoma"*) viene considerato un'entità clinica distinta tra i carcinomi laringei, con implicazioni potenzialmente rilevanti sulla prognosi.

Se ormai è consolidato che la stadiazione è condizionata dalla preservazione o alterazione della motilità cordale e/o della VCAU, gli effetti sulla prognosi sono molteplici. Da un lato, è stato ipotizzato che la compromissione della motilità, specialmente in relazione a uno dei suoi meccanismi eziologici principali (ovvero l'invasione del SPG), conferisca alla neoplasia maggiori capacità di diffondersi attraverso il sistema linfatico e i tessuti circostanti, con un significativo impatto negativo sulla prognosi espresso in termini di riduzione della sopravvivenza libera da malattia e di frequenza della recidiva [23,43,47–49]. Dall'altro lato, gli effetti a carico della prognosi sono da ricondurre all'impatto che la compromissione di motilità presenta nei confronti delle funzioni sistemiche del paziente, con ricadute ad esempio sullo stato nutrizionale e sulle funzioni respiratoria e cardiovascolare sia in pazienti con nuova diagnosi, sia in quelli che sopravvivono ai trattamenti [50–53].

Oltre alle problematiche già affrontate connesse alla scelta del trattamento, nei casi di MI-LSCC permane l'incertezza sull'indicazione al trattamento con preservazione d'organo. Infatti, se da un lato lo studio del *Veterans Affair Laryngeal Cancer Study Group* del 1991 ha dimostrato la non-inferiorità del NST rispetto alla chirurgia [54], studi successivi che inclusero solo pazienti con MI-LSCC non diedero luogo alla stessa conclusione. Ad esempio, uno studio del *Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête e du Cou* (GETTEC) del 1998 concluse che i pazienti trattati con laringectomia totale mostravano miglior sopravvivenza globale e libera da malattia rispetto a quelli trattati con NST [55]; più recentemente, uno studio di Ideker et al. basato sui dati del *National Cancer Database* provenienti dal Nord America ha evidenziato una maggior sopravvivenza dei pazienti con fissità delle

corde vocali sottoposti a trattamento chirurgico primario rispetto a quelli trattati con NST definitivo [56]. Nonostante alcune evidenze suggeriscano che il trattamento chirurgico primario fornisca risultati oncologici migliori, rimane meno esplorato il ruolo del trattamento chirurgico e non chirurgico con preservazione d'organo [29].

Questo studio si prefigge l'obiettivo di valutare l'indicazione al trattamento con preservazione d'organo nei pazienti con carcinoma squamocellulare della laringe e compromissione della motilità laringea, cercando di identificare elementi clinico-patologici rilevanti nel processo di scelta del trattamento primario.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico dal gruppo del progetto collaborativo ARYFIX [18].

Tabella I. *Disegno dello studio.*

Tipologia di studio	Studio di coorte retrospettivo
Periodo di arruolamento	2004-2021
Centri partecipanti	• Università di Padova – "Azienda Ospedale Università di Padova" (Padova, Italia) • Università di Genova – "IRCCS Ospedale Policlinico San Martino" (Genova, Italia) • "IRCCS Istituto di Candiolo" (Candiolo, Italia) • "Ospedale San Giovanni Bosco di Torino" (Torino, Italia) • "Ospedale di Vittorio Veneto - ULSS 2 Marca Trevigiana" (Vittorio Veneto, Italia) • Università di Bologna – "IRCSS Policlinico Sant'Orsola-Malpighi" (Bologna, Italia) • Università di Modena – "Policlinico di Modena" (Modena, Italia) • Erciyes University (Kayseri, Turchia) • Università di Cagliari – "Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari" (Cagliari, Italia) • Università di Brescia – "ASST Spedali Civili di Brescia" (Brescia, Italia) • "IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena" (Roma, Italia)

I dati sono stati pseudoninimizzati e trasferiti al Centro coordinatore ("Azienda Ospedale-Università di Padova" – Università di Padova). I dati sono stati trattati in tutti i Centri partecipanti nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki del 1964 e ss.mm.ii., dopo l'autorizzazione del Comitato Etico del Centro coordinatore.

2.2 Definizione della coorte

I criteri di inclusione ed esclusione sono riassunti nella **tabella II**.

Tabella II*. Criteri d'inclusione ed esclusione.*

Criteri di inclusione	• Diagnosi di carcinoma squamocellulare della laringe primitivo;
	• Diagnosi clinica di compromissione parziale o totale della motilità laringea effettuata presso il centro di trattamento;
	• Il paziente è stato sottoposto a uno qualsiasi dei seguenti trattamenti:
	  o LT con o senza RT/CRT adiuvante;
	  o OPHL di tipo II/III con o senza RT/CRT adiuvante;
	  o RT/CRT con o senza LT di salvataggio;
	  o CT d'induzione seguita da RT/CRT con o senza LT di salvataggio;
	• Presenza di videolaringoscopia pre-trattamento e/o immagini radiologiche con m.d.c. del distretto testa-collo.

Criteri di esclusione	• Pregresso cancro del distretto testa-collo e/o pregresso trattamento oncologico a carico del medesimo distretto; • Presenza di metastasi a distanza alla diagnosi; • Cancro dell'ipofaringe; • Mancanza dei dati del follow-up; • Trattamento non chirurgico unimodale (ad es. RT esclusiva); • Carcinoma laringeo in sede sottoglottica; • CT d'induzione seguita da LT/OPHL con o senza RT/CRT adiuvante.

2.3 Raccolta dei dati

La coorte dei pazienti è stata descritta secondo le sue variabili demografiche e clinico-patologiche, includendo: età anagrafica, genere, abitudine tabagica, consumo eccessivo di alcool, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), epicentro della neoplasia, grado di differenziazione, categoria T (utilizzando il cT per i pazienti sottoposti a NST, e pT per quelli sottoposti a chirurgia), presenza di metastasi linfonodali, invasione perineurale, invasione vascolare.

Sono state analizzate retrospettivamente le modalità di trattamento e lo stato dei margini chirurgici dei pazienti operati

2.4 Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state descritte in termini percentuali. Per le variabili continue sono state eseguite misurazioni di tendenza centrale (media o mediana quando appropriato), con calcolo di intervallo di confidenza o intervallo interquartile a seconda dei casi.

Per le variabili rilevanti in termini di analisi inferenziale con dati mancanti è stata eseguita un'imputazione multivariata considerando altre variabili clinico-patologiche rilevanti, come: età, genere, abitudine tabagica, consumo eccessivo di alcool, epicentro della neoplasia, categoria T, presenza di metastasi linfonodali, invasione perineurale, invasione vascolare, status dei margini chirurgici.

Differenze significative nella distribuzione delle variabili categoriche sono state misurate tramite test X^2 (chi-quadrato) o di Fisher quando opportuno. Differenze significative nella distribuzione delle variabili continue sono state analizzate mediante test di Kruskal-Wallis.

Nel presente studio sono stati confrontati tra loro i risultati oncologici relativi a diversi pattern di trattamento, sia prima che dopo bilanciamento per variabili cliniche rilevanti potenzialmente confondenti. Il bilanciamento è stato ottenuto tramite *propensity score matching*, una tecnica statistica che consente di creare gruppi comparabili calcolando, per ciascun paziente, la probabilità (*propensity score*) di ricevere un determinato trattamento sulla base delle caratteristiche cliniche osservate, e abbinando successivamente i pazienti con punteggi simili nei diversi gruppi di trattamento.

È stata eseguita un'analisi di sopravvivenza che ha valutato gli indicatori riportati nella **tabella III.**

Tabella III. *Indicatori di esito clinico in studio e loro definizione.*

Indicatori di esito clinico	Sigla	Evento	Censura
Sopravvivenza globale	OS, dall'inglese "*overall survival"*	Morte per qualsiasi causa	Paziente vivo all'ultima misurazione
Sopravvivenza specifica di malattia	DSS, dall'inglese "*disease-specific survival*"	Morte specifica per LSCC	Paziente vivo all'ultima misurazione o deceduto per causa non correlata a LSCC
Incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro	CUD; all'inglese "*cancer-unrelated death*"	Morte non correlata a LSCC	Paziente vivo all'ultima misurazione o deceduto per causa correlata a LSCC
Sopravvivenza libera da recidiva	RFS, dall'inglese "*recurrence-free survival*"	Recidiva di LSCC o morte per qualsiasi causa	Paziente vivo e senza recidiva di LSCC all'ultima misurazione
Tempo alla recidiva	TTR, dall'inglese "*time-to-recurrence*"	Recidiva di LSCC	Assenza di recidiva di LSCC o morte del paziente all'ultima misurazione
Controllo loco-regionale	LRC, dall'inglese "*loco-regional control*"	Recidiva locale o regionale di LSCC	Assenza di recidiva locale o regionale o morte del paziente all'ultima misurazione
Tempo alla recidiva a distanza	TTDR, dall'inglese "*time-to-distant-recurrence*"	Recidiva a distanza di LSCC	Assenza di recidiva a distanza o morte del paziente all'ultima misurazione
Sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea	LEDFS	Morte per qualsiasi causa o disfunzione laringo-esogfagea	Paziente vivo senza disfunzione laringo-esofagea all'ultima misurazione

Le stime attuariali di sopravvivenza a 5 e 10 anni, con il rispettivo intervallo di confidenza (CI) al 95% e le relative curve di sopravvivenza, sono state rappresentate tramite curve di Kaplan-Meier. Il confronto delle sopravvivenze stratificando la popolazione per fattori clinico-patologici e per le diverse modalità di trattamento, è stato condotto applicando il test dei ranghi logaritmici ("*log-rank test"*).

Un'analisi multivariata con modello secondo Cox è stata successivamente eseguita per studiare l'associazione indipendente delle modalità di trattamento con i diversi indicatori di esito clinico.

Al fine di bilanciare le covariate nei diversi sottogruppi con pattern di trattamento diversi, si è applicata una tecnica di *propensity score matching* (PSM):

- Il *propensity score* è stato stimato tramite regressione logistica utilizzando un modello lineare generalizzato;
- È stato utilizzato il metodo di bilanciamento 1:1 *optimal full matching without replacement*;
- La variabile di abbinamento è rappresentata dal confronto tra LT e qualsiasi trattamento con preservazione d'organo; le covariate utilizzate sono state: età, anamnesi positiva per tabagismo (sì/no), consumo di alcool eccessivo (sì/no), epicentro della neoplasia (glottica/sopraglottica), categoria T, grado di compromissione della motilità (ipomobilità *vs*. fissità), coinvolgimento linfonodale (N+ *vs*. N0), invasione perineurale (sì/no), invasione linfovascolare (sì/no), stato dei margini (R0 *vs*. R1), ed ECOG PS (0 *vs*. 1 *vs*. 2).

È stato adottato un livello di significatività statistica pari a 0,05.

3. RISULTATI

Lo studio ha incluso 406 pazienti. Le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche più rilevanti sono riportate in **tabella IV**.

***Tabella IV**. Caratteristiche demografiche e clinico-patologiche.*

Variabile		Mediana (IQR) / distribuzione (N=406)
Caratteristiche demografiche	Età	64 anni (57-72)
	Genere	Maschile: 361 (88.9%) Femminile: 45 (11.1%)
	ECOG performance status	Classe 0: 186 (45.8%) Classe 1: 62 (15.3%) Classe 2: 14 (3.4%) Sconosciuto: 144 (35.5%)
Fattori di rischio	Tabagismo e consumo eccessivo di alcol	Nessuno: 36 (8.9%) Solo fumatori: 196 (48.3%) Solo consumo eccessivo di alcol: 3 (0.7%) Entrambi: 157 (38.7%) Informazioni mancanti: 14 (3.4%)*
Caratteristiche della neoplasia	Sottosede (epicentro)	Glottide: 278 (68.5%) Sovraglottide: 128 (31.5%)
	Grado di differenziazione	G1: 32 (7.9%) G2: 223 (55.9%) G3: 101 (24.9%) GX: 50 (12.3%)
	Categoria T	T2: 26 (6.4%) T3: 232 (57.1%) T4a: 148 (36.5%)
	Metastasi linfonodali	No: 269 (66.3%) Sì, senza ENE: 86 (21.2%) Sì, con ENE: 51 (12.6%)
	Invasione perineurale	Pn0: 224 (55.1%) Pn1: 120 (29.6%) PnX: 62 (15.3%)
	Invasione vascolare	V0: 249 (61.3%) V1: 95 (23.4%) VX: 62 (15.3%)

Caratteristiche relative al trattamento	Trattamento	LT ± terapia (neo)adiuvante 205 (50.5%) OPHL ± terapia (neo)adiuvante: 144 (35.5%) NST definitivo: 57 (14.0%)
	Stato dei margini chirurgici (n=349)**	R0: 326 (93.4%) R1: 21 (6.0%) RX: 2 (0.6%)

*IQR, range interquartile. ENE, estensione extranodale. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico.; *2 fumatori cronici privi di informazioni circa il consumo di alcol, 1 soggetto senza consumo eccessivo di alcol ma privo di informazioni riguardanti il fumo; **Nei pazienti sottoposti a chirurgia.*

La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (88,9%), fumatori cronici (87,4%) e affetti da LSCC localmente avanzato (T3 nel 57,1%, T4a nel 36,5%) senza coinvolgimento linfonodale (66,3%). Il trattamento chirurgico primario ha riguardato 349 pazienti (86,0%), di cui 205 (50,5%) sottoposti a LT e 144 (35,5%) a OPHL. Il trattamento chemio-radioterapico adiuvante (C)RT ha interessato 161 pazienti (39,7%), mentre 57 pazienti (14,0%) sono stati indirizzati a NST definitivo. Sono stati identificati 5 pattern di trattamento, sintetizzati nella **tabella V**: LT, LT seguita da (C)RT adiuvante, OPHL, OPHL seguita da (C)RT adiuvante, NST definitivo.

***Tabella V**. Distribuzione dei pattern di trattamento.*

Distribuzione dei trattamenti (N=406)
LT (70, 17.2%)
LT + terapia adiuvante (135, 33.2%) • RT adiuvante (97, 23.9%) • CRT adiuvante (37, 9.1%)
OPHL (118, 29.1%) • Tipo IIA (76, 18.7%) • Tipo IIB (18, 4.4%) • Tipo IIIA (23, 5.7%) • Tipo IIIB (1, 0.2%)
OPHL + terapia adiuvante (26, 6.4%) • Tipo IIA + RT adiuvante (9, 2.2%) • Tipo IIA + CRT adiuvante (0, 0%) • Tipo IIB + RT adiuvante (7, 1.7%) • Tipo IIB + CRT adiuvante (4, 1.0%) • Tipo IIIA + RT adiuvante (5, 1.2%) • Tipo IIIA + CRT adiuvante (0, 0%) • Tipo IIIB + RT adiuvante (1, 0.2%) • Tipo IIIB + CRT adiuvante (0, 0%)

NST definitivo (57, 14.0%)
• CRT (40, 9.9%) • iCT + RT (5, 1.2%) • iCT + CRT (12, 3.0%)

LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico CRT, chemioradioterapia concomitante. iCT+ (C)RT, chemioterapia d'induzione seguita da (chemio)radioterapia.

All'analisi dei dati sono state rilevate differenze significative nella distribuzione dei trattamenti in termini di caratteristiche clinico-patologiche rilevanti, come si evince dalla **tabella VI;** in **figura 9** si osserva una *heatmap* che rappresenta graficamente la distribuzione delle variabili nei gruppi di trattamento**.**

Tabella VI. *Distribuzione delle caratteristiche della popolazione nei cinque diversi pattern di trattamento.*

Variabile		LT	LT+(C)RT	OPHL	OPHL+(C)RT	NST	P-value
Età mediana in anni (IQR)		69.5 (60.3 – 78.0)	65.0 (55.5 – 73.0)	61.0 (57.0 – 67.0)	61.0 (54.0 – 65.8)	67.0 (61.0 – 72.0)	**<0.001**
Sottosede (%)	Glottide (n=278)	51 (72.9%)	81 (60.0%)	102 (86.4%)	16 (61.5%)	28 (49.1%)	**<0.001**
	Sovraglottide (n=128)	19 (27.1%)	54 (40.0%)	16 (13.6%)	10 (38.5%)	29 (50.9%)	
Categoria T (%)	T2 (n=26)	1 (1.4%)	3 (2.2%)	21 (17.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	**<0.001**
	T3 (n=232)	48 (68.6%)	35 (25.9%)	81 (68.6%)	18 (69.2%)	50 (87.7%)	
	T4 (n=148)	21 (30.0%)	97 (71.9%)	16 (13.6%)	8 (30.8%)	6 (10.5%)	
Categoria N (%)	N0 (n=269)	57 (81.4%)	64 (47.4%)	103 (87.3%)	8 (30.8%)	37 (64.9%)	**<0.001**
	N+ (n=137)	13 (18.6%)	71 (52.6%)	15 (12.7%)	18 (69.2%)	20 (35.1%)	
Stato dei margini chirurgici (%)	R0	70 (100.0%)	125 (92.6%)	112 (94.9%)	19 (73.1%)	NA	**<0.001**
	R1	0 (0.0%)	10 (7.4%)	4 (3.4%)	7 (26.9%)	NA	
	NA	0	0	2 (1.7%)	0	NA	
ECOG PS (%)	0	39 (55.7%)	80 (59.3%)	103 (87.3%)	21 (80.8%)	47 (82.5%)	**<0.001***
	1	21 (30.0%)	45 (33.3%)	15 (12.7%)	5 (19.2%)	9 (15.8%)	
	2	10 (14.3%)	10 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	

*IQR, range interquartile; NA, non disponibile, dall'inglese "not available"; * p<0.001 anche nel confronto preliminare prima dell'imputazione dei dati mancanti. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico.*

Le stime non aggiustate degli outcome a 5 e 10 anni per la popolazione complessiva, calcolate senza stratificazioni, sono riportate in **tabella VII**; in particolare, le stime per l'OS e la DSS a 5 anni sono rispettivamente pari a 72,0% e 86,2%.

***Tabella VII**: Stime a 5 e 10 anni degli outcome valutati.*

Outcome	Stima a 5 anni (IC 95%)	Stima a 10 anni (IC 95%)
OS	72,0% (66,8-77,6)	56,3% (48,7-65,2)
DSS	86,2% (82,2-90,5)	80,2% (73,9-87,0)
RFS	64,7% (59,4-70,4)	51,8% (44,5-60,3)
TTR	80,4% (76,0-85,1)	78,8% (73,9-84,0)
LRC	88,4% (84,8-92,2)	87,4% (83,3-91,7)
TTDR	87,8% (83,9-91,8)	87,0% (82,9-91,3)
CUD	16,5% (11,6-21,1)	29,7% (20,6-37,8)
LEDFS	84,2% (78,8-90,0)	82,9% (77,0-89,2)

IC 95%, intervallo di confidenza al 95%. OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea.

I risultati dell'analisi univariata per valutare gli effetti dei cinque pattern di trattamento sugli outcome sono sintetizzati in **tabella VIII.**

***Tabella VIII**. Stime a 5 e 10 anni degli outcome oncologici e funzionali in base al pattern di trattamento.*

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=118)	88.2%	73.8%	**<0.001**	95.3%	88.4%	**0.024**
OPHL + (C)RT (n=26)	79.0%	NA (32.9%*)		86.4%	NA (48.0%*)	
NST (n=57)	76.4%	67.9%		85.1%	81.4%	
TL (n=70)	58.0%	46.4%		80.5%	80.5%	
TL + (C)RT (n=135)	56.0%	34.5%		78.1%	78.1%	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=118)	80.3%	69.5%	**<0.001**	87.0%	85.2%	**0.008**
OPHL + (C)RT (n=26)	80.0%	NA (33.3%*)		84.0%	NA (84.0%*)	

NST (n=57)	59.4%	56.5%		68.4%	65.0%	
TL (n=70)	58.4%	46.7%		85.6%	85.6%	
TL + (C)RT (n=135)	48.9%	30.1%		75.6%	75.6%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=118)	89.7%	87.9%	0.076	94.4%	94.4%	**0.005**
OPHL + (C)RT (n=26)	87.7%	NA (87.7%*)		90.7%	NA (90.7%*)	
NST (n=57)	75.3%	75.3%		89.6%	85.7%	
TL (n=70)	91.9%	91.9%		87.1%	87.1%	
TL + (C)RT (n=135)	92.3%	92.3%		79.2%	79.2%	
c	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=118)	7.5%	16.6%	**0.002**	79.1%	67.2%	**0.004**
OPHL + (C)RT (n=26)	8.7%	NA (31.5%*)		67.1%	NA (28.0%*)	
NST (n=57)	10.2%	16.6%		64.9%	64.9%	
TL (n=70)	28.0%	42.4%		NA	NA	
TL + (C)RT (n=135)	28.3%	55.8%		NA	NA	

*NA, non disponibile, dall'inglese "not available". OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *La stima a 10 anni non è calcolabile per mancanza di dati del follow-up: si riporta la stima calcolata all'82esimo mese.*

Il *propensity score matching,* basato sul confronto LT *vs*. preservazione d'organo di qualsiasi tipologia come variabile di abbinamento, ha dato luogo a un bilanciamento adeguato (differenza standardizzata tra medie pari a 0,008), come si evince dalla **figura 8**.

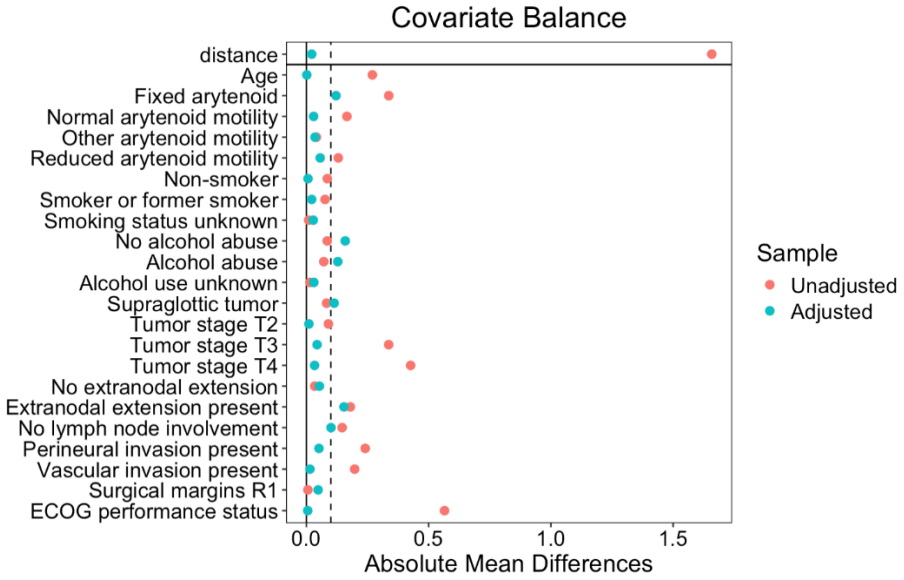

Figura 8: *"Love plot" delle covariate incluse nel propensity score matching.*

I risultati dell'effetto dei pattern di trattamento all'analisi multivariata dopo bilanciamento sono riportati in **tabella IX.**

Tabella IX*. Sintesi dell'effetto del pattern di trattamento sugli esiti prognostici, aggiustato tramite propensity score matching e analisi multivariata. IC 95%, intervallo di confidenza al 95%.*

Pattern di trattamento	OS		DSS	
	Odds Ratio (IC 95%)	p-value	Odds Ratio (IC 95%)	p-value
OPHL (n=118)	Ref		Ref	
OPHL + (C)RT (n=26)	3.52 (1.20-10.29)	**0.021**	3.53 (0.76-16.37)	0.107
NST (n=57)	10.46 (3.04-35.96)	**<0.001**	15.48 (3.17-75.73)	**<0.001**
TL (n=70)	6.62 (2.92-14.99)	**<0.001**	8.49 (2.10-34.31)	**0.003**
TL + (C)RT (n=135)	1.94 (0.77-4.90)	0.162	1.83 (0.40-8.32)	0.435
Pattern di trattamento	RFS		TTR	
	Odds Ratio (IC 95%)	p-value	Odds Ratio (IC 95%)	p-value
OPHL (n=118)	Ref		Ref	
OPHL + (C)RT (n=26)	2.36 (0.66-8.41)	0.185	2.40 (0.43-13.48)	0.320
NST (n=57)	7.98 (2.22-28.73)	**0.001**	15.52 (2.29-105.01)	**0.005**
TL (n=70)	3.77 (1.45-9.82)	**0.007**	1.84 (0.36-9.35)	0.462
TL + (C)RT (n=135)	1.68 (0.63-4.43)	0.297	1.43 (0.28-7.25)	0.665
Pattern di trattamento	LRC		TTDR	
	Odds Ratio (IC 95%)	p-value	Odds Ratio (IC 95%)	p-value

OPHL (n=118)	Ref		Ref	
OPHL + (C)RT (n=26)	1.43 (0.23-8.80)	0.698	20.54 (2.50-168.99)	**0.005**
NST (n=57)	29.58 (3.30-265.43)	**0.002**	32.44 (4.83-218.9)	**<0.001**
TL (n=70)	1.10 (0.15-8.13)	0.925	27.10 (4.09-179.59)	**<0.001**
TL + (C)RT (n=135)	0.19 (0.02-1.70)	0.139	12.71 (2.05-78.65)	**0.006**
Pattern di trattamento	CUD		LEDFS	
	Odds Ratio (IC 95%)	p-value	Odds Ratio (IC 95%)	p-value
OPHL (n=118)	Ref		Ref	
OPHL + (C)RT (n=26)	2.58 (0.46-14.46)	0.281	2.92 (0.68-12.61)	0.150
NST (n=57)	8.77 (1.43-53.82)	**0.019**	5.85 (0.99-34.68)	0.052
TL (n=70)	6.25 (2.18-17.89)	**<0.001**	NA	
TL + (C)RT (n=135)	2.24 (0.59-8.53)	0.238	NA	

OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico.

In breve, considerando i singoli pattern di trattamento, sono state rilevate le seguenti differenze:

- Gli esiti di trattamento migliori sono associati all'OPHL non seguita da trattamento adiuvante;
- In confronto all'OPHL, il NST è associato sia a un'incidenza maggiore di CUD che a un controllo loco-regionale (LRC) e tempo alla recidiva a distanza (TTDR) inferiori.

Infine, l'analisi univariata dell'effetto dei pattern di trattamento sugli outcome prognostici in studio è stata ripetuta per i seguenti sottogruppi: pazienti con carcinoma T2N0 e T3N0 (**tabella X**), T4aN0 (**tabella XI**), pazienti con carcinoma glottico T2N0 e T3N0 (**tabella XII**), pazienti con carcinoma glottico T4aN0 (**tabella XIII**), pazienti con carcinoma sovraglottico T2N0 e T3N0 (**tabella XIV**), pazienti con coinvolgimento linfonodale (**tabella XV**), pazienti con T2 e T3 e coinvolgimento linfonodale (**tabella XVI**), pazienti con N1 (**tabella XVII**), pazienti con N2-3 (**tabella XVIII**). I risultati salienti relativi a OS, DSS, LRC e

LEDFS per l'intera popolazione in studio e per alcuni dei sottogruppi appena elencati sono stati riassunti in **figura 9**.

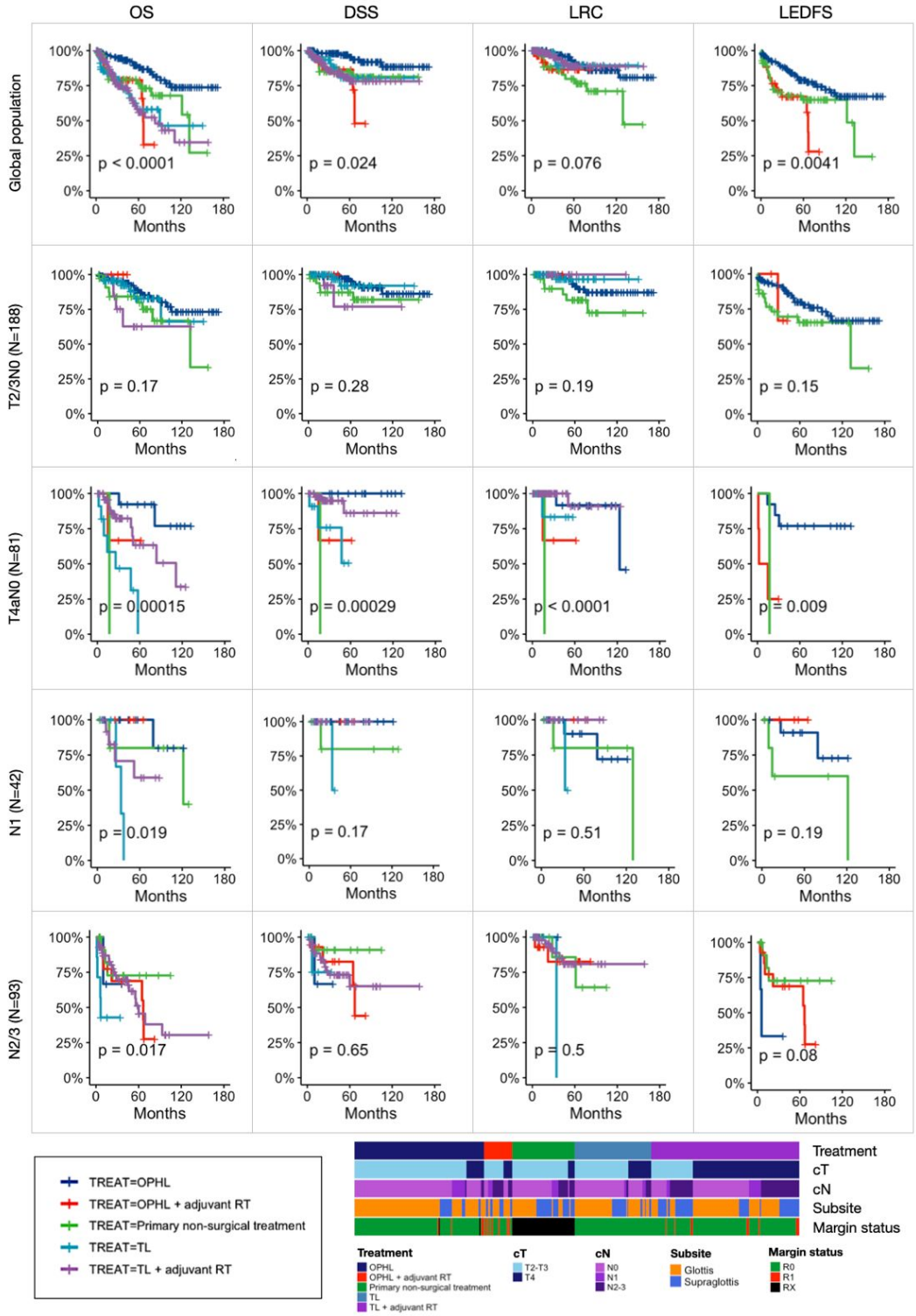

Figura 9*: Rappresentazione degli outcome specifici per trattamento, tra cui sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza specifica per malattia (DSS), controllo loco-regionale (LRC), e sopravvivenza libera da disfunzione laringoesofagea (LEDFS), analizzati sulla popolazione intera in studio e su sottogruppi clinicamente rilevanti. La* heatmap *sottostante mostra la distribuzione delle principali variabili clinico-patologiche nei diversi gruppi di trattamento.*

***Tabella X**. Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti **T2N0** e **T3N0**.*

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=90)	87.1%	73.2%	0.165	95.1%	86.2%	0.280
OPHL + (C)RT (n=4)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=36)	79.8%	66.7%		81.7%	82.0%	
TL (n=45)	82.7%	66.2%		92.0%	92.0%	
TL + (C)RT (n=13)	62.7%	62.7%		76.9%	76.9%	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=90)	81.3%	68.3%	**0.021**	87.5%	83.3%	0.074
OPHL + (C)RT (n=4)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=36)	72.5%	60.7%		78.8%	65.9%	
TL (n=45)	82.7%	66.2%		92.0%	92.0%	
TL + (C)RT (n=13)	41.8%	20.9%		61.5%	30.8%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=90)	91.5%	87.1%	0.191	93.8%	91.7%	**0.002**
OPHL + (C)RT (n=4)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=36)	81.6%	72.5%		100.0%	94.1%	
TL (n=45)	96.6%	96.6%		95.2%	95.2%	
TL + (C)RT (n=13)	100.0%	100.0%		61.5%	30.8%	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=90)	8.4%	15.1%	0.678	79.8%	66.6%	0.151
OPHL + (C)RT (n=4)	NA (0.0%*)	NA		NA (66.7%*)	NA	
NST (n=36)	8.4%	18.6%		65.4%	65.4%	
TL (n=45)	10.1%	28.1%		NA	NA	
TL + (C)RT (n=13)	18.5%	18.5%		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *Questo gruppo comprende solo 4 pazienti; la stima a 5 anni non è calcolabile, per cui si riporta il valore riferito al 42esimo mese.*

***Tabella XI**. Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti **T4aN0**.*

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=13)	92.3%	76.9%	**<0.001**	100.0%	100.0%	**0.001**
OPHL + (C)RT (n=4)	66.7%	NA		66.7%	NA	
NST (n=1)	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
TL (n=12)	0.0%	0.0%		NA (50.5%*)	NA	
TL + (C)RT (n=51)	63.3%	33.8%		86.2%	86.2%	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=13)	84.6%	70.5%	**0.001**	91.7%	91.7%	**0.009**
OPHL + (C)RT (n=4)	66.7%	NA		66.7%	NA	
NST (n=1)	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
TL (n=12)	0.0%	0.0%		NA (55.6%*)	NA	
TL + (C)RT (n=51)	59.0%	31.5%		79.9%	79.9%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=13)	91.7%	91.7%	**<0.001**	100.0%	100.0%	**0.001**
OPHL + (C)RT (n=4)	66.7%	NA		100.0%	NA	
NST (n=1)	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
TL (n=12)	NA (83.3%*)	NA		NA (55.6%*)	NA	
TL + (C)RT (n=51)	90.9%	90.9%		87.9%	87.9%	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=13)	7.7%	23.1%	**0.038**	76.9%	76.9%	**0.009**
OPHL + (C)RT (n=4)	0.0%	NA		0.0%	0.0%	
NST (n=1)	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
TL (n=12)	100.0%	100.0%		NA	NA	
TL + (C)RT (n=51)	26.6%	60.8%		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *Le stime a 5 e 10 anni non sono calcolabili: si riportano i valori riferiti al 57esimo mese.*

Tabella XII. *Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti con neoplasia* ***glottica T2N0 e T3N0***.

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=79)	89.0%	72.9%	0.751	96.5%	86.1%	0.894
OPHL + (C)RT (n=2)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=22)	84.7%	84.7%		89.6%	89.6%	
TL (n=34)	78.2%	NA (39.2%**)		88.7%	NA (88.7%**)	
TL + (C)RT (n=5)	NA (66.7***)	NA		NA (100.0%***)	NA	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=79)	82.1%	67.2%	0.806	87.5%	82.7%	0.709
OPHL + (C)RT (n=2)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=22)	70.5%	70.5%		74.1%	74.1%	
TL (n=34)	78.3%	39.2%**		88.7%	NA (88.7%**)	
TL + (C)RT (n=5)	NA (66.7%***)	NA		NA (100.0%***)	NA	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=79)	92.2%	87.1%	0.711	92.8%	90.4%	0.866
OPHL + (C)RT (n=2)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=22)	78.7%	78.7%		100.0%	100.0%	
TL (n=34)	95.0%	NA (95.0%**)		93.3%	NA (93.3%**)	
TL + (C)RT (n=5)	NA (100.0%***)	NA		NA (100.0%***)	NA	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=79)	7.8%	15.4%	0.572	81.4%	66.1%	0.208
OPHL + (C)RT (n=2)	NA (0.0%*)	NA		NA (50.0%*)	NA	
NST (n=22)	5.6%	5.6%		69.3%	69.3%	
TL (n=34)	11.8%	NA (55.9%**)		NA	NA	
TL + (C)RT (n=5)	NA (33.3%***)	NA		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *Le stime a 5 e 10 anni non sono calcolabili; si riportano i valori riferiti al 36esimo mese. **La stima a 10 anni non è calcolabile; si riporta il valore riferito al 102esimo mese. ***Le stime a 5 e 10 anni non sono calcolabili; si riportano i valori riferiti al 52esimo mese.*

Tabella XIII. *Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti con neoplasia* ***glottica T4aN0***.

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n= 11)	100.0%	100.0%	**<0.001**	100.0%	100.0%	**0.028**
OPHL + (C)RT (n=4)	66.7%	NA (66.7%*)		66.7%	NA (66.7%*)	
NST (n=0)	NA	NA		NA	NA	
TL (n=11)	0.0%	0.0%		NA (50.0%**)	NA	
TL + (C)RT (n=42)	65.5%	32.8%		83.4%	83.4%	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n= 11)	90.9%	90.9%	**0.001**	90.9%	90.9%	0.242
OPHL + (C)RT (n=4)	66.7%	NA (66.7%*)		66.7%	NA (66.7%*)	
NST (n=0)	NA	NA		NA	NA	
TL (n=11)	0.0%	0.0%		NA (55.6%**)	NA	
TL + (C)RT (n=42)	62.3%	31.1%		81.4%	81.4%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n= 11)	90.9%	90.9%	0.168	100.0%	100.0%	0.092
OPHL + (C)RT (n=4)	66.7%	NA (66.7%*)		100.0%	NA (100.0%*)	
NST (n=0)	NA	NA		NA	NA	
TL (n=11)	NA (83.3%**)	NA		NA (55.6%**)	NA	
TL + (C)RT (n=42)	88.9%	88.9%		91.6%	91.6%	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n= 11)	0.0%	0.0%	**0.003**	90.9%	90.9%	0.002
OPHL + (C)RT (n=4)	0.0%	NA (0.0%*)		NA (25.0%***)	NA	
NST (n=0)	NA	NA		NA	NA	
TL (n=11)	100.0%	100.0%		NA	NA	
TL + (C)RT (n=42)	21.4%	59.7%		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *La stima a 10 anni non è calcolabile; si riporta il valore riferito al 62esimo mese. ** Le stime a 5 e 10 anni non sono calcolabili; si riportano i valori riferiti al 58esimo mese; *** Le stime a 5 e 10 anni non sono calcolabili; si riportano i valori riferiti al 30esimo mese*

Tabella XIV *Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti con neoplasia* ***sovraglottica T2N0 e T3N0****.*

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=11)	77.8%	77.8%	0.321	87.5%	87.5%	0.390
OPHL + (C)RT (n=2)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=14)	74.1%	47.6%		83.3%	71.4%	
TL (n=11)	90.9%	90.9%		100.0%	100.0%	
TL + (C)RT (n=8)	60.0%	60.0%		70.0%	70.0%	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=11)	77.8%	77.8%	0.064	87.5%	87.5%	0.107
OPHL + (C)RT (n=2)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=14)	74.1%	47.6%		83.3%	53.6%	
TL (n=11)	90.9%	90.9%		100.0%	100.0%	
TL + (C)RT (n=8)	40.0%	20.0%		58.3%	29.2%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=11)	87.5%	87.5%	0.339	100.0%	100.0%	**0.003**
OPHL + (C)RT (n=2)	NA (100.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=14)	83.3%	62.5%		100.0%	85.7%	
TL (n=11)	100.0%	100.0%		100.0%	100.0%	
TL + (C)RT (n=8)	100.0%	100.0%		58.3%	29.2%	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=11)	11.1%	11.1%	0.862	69.3%	69.3%	0.509
OPHL + (C)RT (n=2)	NA (0.0%*)	NA		NA (100.0%*)	NA	
NST (n=14)	11.1%	33.3%		58.8%	58.8%	
TL (n=11)	9.1%	9.1%		NA	NA	
TL + (C)RT (n=8)	14.3%	14.3%		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *La stima a 5 anni non è calcolabile; si riporta il valore riferito al 42esimo mese.*

Tabella XV**. Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti con **coinvolgimento linfonodale.

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=15)	92.9%	74.3%	**<0.001**	92.9%	92.9%	0.278
OPHL + (C)RT (n=18)	76.3%	NA (31.8%*)		87.1%	NA (48.4%*)	
NST (n=20)	75.0%	75.0%		86.5%	86.5%	
TL (n=13)	NA (0.0%**)	NA (0.0%**)		NA (52.5%**)	NA	
TL + (C)RT (n=71)	50.8%	35.5%		72.7%	72.7%	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=15)	83.6%	66.9%	**<0.001**	90.0%	72.0%	0.575
OPHL + (C)RT (n=18)	76.3%	NA (31.8%*)		81.4%	NA (81.4%*)	
NST (n=20)	60.0%	42.9%		73.8%	52.7%	
TL (n=13)	NA (0.0%**)	NA (0.0%**)		NA (33.3%**)	NA	
TL + (C)RT (n=71)	42.1%	26.5%		68.6%	61.7%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=15)	90.0%	72.0%	0.224	100.0%	100.0%	0.230
OPHL + (C)RT (n=18)	87.2%	NA (87.2%*)		86.2%	NA (86.2%*)	
NST (n=20)	83.1%	71.2%		73.8%	73.8%	
TL (n=13)	NA (33.3%**)	NA		NA (33.3%**)	NA	
TL + (C)RT (n=71)	84.9%	84.9%		77.2%	69.4%	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=15)	0.0%	20.0%	**<0.001**	77.9%	76.3%	0.612
OPHL + (C)RT (n=18)	12.5	NA (34.4%*)		76.3%	NA (31.8*)	
NST (n=20)	23.3%	23.3%		68.8%	68.8%	
TL (n=13)	100.0%	100.0%		NA	NA	
TL + (C)RT (n=71)	30.2%	51.1%		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *La stima a 10 anni non è calcolabile, si riporta il valore riferito all'82esimo mese. **Le stime a 5 e 10 anni non sono calcolabili; si riportano i valori riferiti al 17esimo mese*

Tabella XVI. *Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti* ***T2/T3 co coinvolgimento linfonodale****.*

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=12)	100.0%	100.0%	**< 0.001**	100.0%	100.0%	0.326
OPHL + (C)RT (n=14)	92.9%	NA (38.7%*)		92.9%	NA (51.6%*)	
NST (n=15)	84.6%	84.6%		91.7%	91.7%	
TL (n=4)	NA (0.0%**)	NA		NA (50.0%**)	NA	
TL + (C)RT (n=25)	48.6%	16.2%		82.9%	82.9%	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=12)	88.9%	88.9%	**0.003**	88.9%	88.9%	0.343
OPHL + (C)RT (n=14)	92.9%	NA (38.7%*)		92.9%	NA (92.9%*)	
NST (n=15)	66.8%	54.8%		71.3%	59.4%	
TL (n=4)	NA (0.0%**)	NA		NA (50.0%**)	NA	
TL + (C)RT (n=25)	35.8%	11.9%		70.3%	70.3%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=12)	88.9%	88.9%	0.389	100.0%	100.0%	0.137
OPHL + (C)RT (n=14)	92.9%	NA (92.9%*)		100.0%	NA (100.0%*)	
NST (n=15)	81.5%	67.9%		71.3%	71.3%	
TL (n=4)	NA (50.0%**)	NA		NA (50.0%**)	NA	
TL + (C)RT (n=25)	86.8%	86.8%		77.3%	77.3%	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=12)	0.0%	0.0%	**< 0.001**	90.0%	90.0%	0.338
OPHL + (C)RT (n=14)	0.0%	NA (25.0%*)		92.9%	NA (38.7%*)	
NST (n=15)	7.7%	7.7%		76.9%	76.9%	
TL (n=4)	100.0%	100.0%		NA	NA	
TL + (C)RT (n=25)	41.4%	80.5%		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *La stima a 10 anni non è calcolabile; si riporta il valore riferito all'82esimo mese. **Le stime a 5 e 10 anni non sono calcolabili; si riportano i valori riferiti al 37esimo mese.*

Tabella XVII. *Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti* ***N1****.*

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=13)	100.0%	80.0%	**0.019**	100.0%	100.0%	0.173
OPHL + (C)RT (n=4)	100.0%	NA (100.0%*)		100.0%	NA (100.0%*)	
NST (n=6)	80.0%	80.0%		80.0%	80.0%	
TL (n=5)	0.0%	0.0%		NA (50.0%***)	NA	
TL + (C)RT (n=14)	58.9%	NA (58.9%**)		100.0%	NA (100.0%**)	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=13)	90.0%	72.0%	**0.033**	90.0%	72.0%	0.802
OPHL + (C)RT (n=4)	100.0%	NA (100.0%*)		100.0%	NA (100.0%*)	
NST (n=6)	80.0%	80.0%		80.0%	80.0%	
TL (n=5)	0.0%	0.0%		NA (50.0%***)	NA	
TL + (C)RT (n=14)	54.7%	NA (54.7%**)		92.9%	NA (92.9%**)	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=13)	90.0%	72.0%	0.512	100.0%	100.0%	0.385
OPHL + (C)RT (n=4)	100.0%	NA (100.0%*)		100.0%	NA (100.0%*)	
NST (n=6)	80.0%	80.0%		80.0%	80.0%	
TL (n=5)	NA (50.0%***)	NA		NA (50.0%***)	NA	
TL + (C)RT (n=14)	100.0%	NA (100.0%**)		92.9%	NA (92.9%**)	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=13)	0.0%	20.0%	0.042	90.9%	72.7%	0.194
OPHL + (C)RT (n=4)	0.0%	NA (0.0%*)		100.0%	NA (100.0%*)	
NST (n=6)	0.0%	0.0%		60.0%	60.0%	
TL (n=5)	100.0%	100.0%		NA	NA	
TL + (C)RT (n=14)	41.1%	NA (41.1%**)		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *La stima a 10 anni non è calcolabile; si riporta il valore riferito al 65esimo mese. **La stima a 10 anni non è calcolabile; si riporta il valore riferito all'88esimo mese. ***La stima a 5 anni non è calcolabile; si riporta il valore riferito al 37esimo mese.*

***Tabella XVIII**. Stime a 5 e 10 anni degli outcome prognostici in base al pattern di trattamento nei pazienti **N2-N3**.*

Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL (n=2)	NA (66.7%*)	NA	**0.017**	NA (66.7%*)	NA	0.654
OPHL + (C)RT (n=14)	68.8%	NA (27.5%**)		82.5%	NA (44.0%**)	
NST (n=14)	72.7%	NA (72.7%***)		90.9%	NA (90.9%***)	
TL (n=7)	NA (42.9%****)	NA		NA (75.0%****)	NA	
TL + (C)RT (n=56)	45.6%	30.4%		65.1%	65.1%	
Pattern di trattamento	Stima di RFS a 5 anni	Stima di RFS a 10 anni	p-value	Stima di TTR a 5 anni	Stima di TTR a 10 anni	p-value
OPHL (n=2)	NA (66.7%*)	NA	**0.004**	NA (100.0%*)	NA	0.812
OPHL + (C)RT (n=14)	68.8%	NA (27.5%**)		75.0%	NA (75.0%**)	
NST (n=14)	51.9%	NA (26.0***)		71.4%	NA (35.7%***)	
TL (n=7)	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
TL + (C)RT (n=56)	36.2%	24.1%		63.0%	63.0%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di TTDR a 5 anni	Stima di TTDR a 10 anni	p-value
OPHL (n=2)	NA (100.0%*)	NA	0.505	NA (33.3%*)	NA	0.686
OPHL + (C)RT (n=14)	82.5%	NA (82.5%**)		80.8%	NA (80.8%**)	
NST (n=14)	85.7%	NA (64.3%***)		71.4%	NA (71.4%***)	
TL (n=7)	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
TL + (C)RT (n=56)	80.8%	80.8%		72.7%	72.7%	
Pattern di trattamento	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value	Stima di LEDFS a 5 anni	Stima di LEDFS a 10 anni	p-value
OPHL (n=2)	NA (0.0%*)	NA	**<0.001**	NA (33.3%*)	NA	0.248
OPHL + (C)RT (n=14)	16.7%	NA (37.5%**)		68.8%	NA (27.5%**)	
NST (n=14)	20.0%	NA (20.0%***)		72.7%	NA (72.7%***)	
TL (n=7)	NA (42.9%****)	NA		NA	NA	
TL + (C)RT (n=56)	29.9%	53.3%		NA	NA	

*OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico. *La stima a 5 anni non è calcolabile, si riporta il valore riferito al 36esimo mese. **La stima a 10 anni non è calcolabile, si riporta il valore riferito all'82esimo mese. *** La stima a 10 anni non è calcolabile, si riporta*

*il valore riferito al 105esimo mese. **** La stima a 5 anni non è calcolabile, si riporta il valore riferito al 34esimo mese*

I cinque pattern di trattamento sono stati a loro volta raggruppati in tre distinti gruppi, ovvero: OPHL ± (C)RT, NST e LT ± (C)RT. Il loro impatto nei confronti di OS, DSS, LRC e CUD è stato analizzato sia nell'intera popolazione in studio che nelle seguenti sotto-coorti: pazienti con T2N0-T3N0, pazienti con T4aN0, pazienti con coinvolgimento linfondale. I risultati di tale analisi sono riassunti in **tabella XIX** e mostrati graficamente in **figura 10**.

***Tabella XIX**. Stime a 5 e 10 anni di OS, DSS, LRC e CUD in base ai gruppi di trattamento nell'**intera popolazione** in studio, nei pazienti con **coinvolgimento linfonodale**, nei pazienti con neoplasia **T2-T3 N0**, e nei pazienti con neoplasia **T4aN0**.*

Popolazione in studio						
Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL ± (C)RT (n=144)	86.2%	68.8%	**<0.001**	93.6%	84.2%	0.055
NST (n=57)	76.4%	67.9%		85.1%	81.4%	
TL ± (C)RT (n=205)	56.8%	38.4%		78.9%	78.9%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value
OPHL ± (C)RT (n=144)	90.2%	85.2%	**0.004**	8.0%	18.3%	**<0.001**
NST (n=57)	79.8%	71.0%		10.2%	16.6%	
TL ± (C)RT (n=205)	88.9%	88.9%		28.0%	51.3%	
Pazienti con coinvolgimento linfonodale						
Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL ± (C)RT (n=33)	83.6%	49.3%	0.078	89.7%	71.4%	0.405
NST (n=20)	75.0%	75.0%		86.5%	86.5%	
TL ± (C)RT (n=84)	45.1%	31.6%		70.3%	70.3%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value
OPHL ± (C)RT (n=33)	88.5%	73.8%	0.412	6.8%	31.0%	0.173
NST (n=20)	83.1%	71.2%		13.3%	13.3%	

TL ± (C)RT (n=84)	80.6%	80.6%		35.8%	55.1%	
Pazienti con neoplasia T2N0 e T3N0						
Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL ± (C)RT (n=94)	87.3%	73.4%	0.161	95.1%	86.3%	0.256
NST (n=36)	79.8%	66.7%		87.1%	82.0%	
TL ± (C)RT (n=58)	77.9%	64.9%		88.6%	88.6%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value
OPHL ± (C)RT (n=94)	91.5%	87.1%	**0.015**	8.3%	15.0%	0.465
NST (n=36)	81.6%	72.5%		8.4%	18.6%	
TL ± (C)RT (n=58)	97.1%	97.1%		12.1%	26.8%	
Pazienti con neoplasia T4aNo						
Pattern di trattamento	Stima di OS a 5 anni	Stima di OS a 10 anni	p-value	Stima di DSS a 5 anni	Stima di DSS a 10 anni	p-value
OPHL ± (C)RT (n=17)	87.1%	72.5%	**0.010**	93.8%	93.8%	**0.002**
NST (n=1)	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
TL ± (C)RT (n=63)	51.1%	27.3%		79.5%	79.5%	
Pattern di trattamento	Stima di LRC a 5 anni	Stima di LRC a 10 anni	p-value	Stima di CUD a 5 anni	Stima di CUD a 10 anni	p-value
OPHL ± (C)RT (n=17)	87.5%	76.6%	**<0.001**	7.1%	22.6%	0.153
NST (n=1)	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
TL ± (C)RT (n=63)	91.8%	91.8%		35.7%	65.7%	

OS, sopravvivenza globale. DSS, sopravvivenza libera da malattia. RFS, sopravvivenza libera da recidiva. TTR, tempo alla recidiva. LRC, controllo loco regionale. TTDR, tempo alla recidiva a distanza. CUD, incidenza cumulativa di morte non correlata a cancro. LEDFS, sopravvivenza libera da disfunzione laringo-esofagea. LT, laringectomia totale. OPHL, laringectomia parziale orizzontale. NST, trattamento non chirurgico.

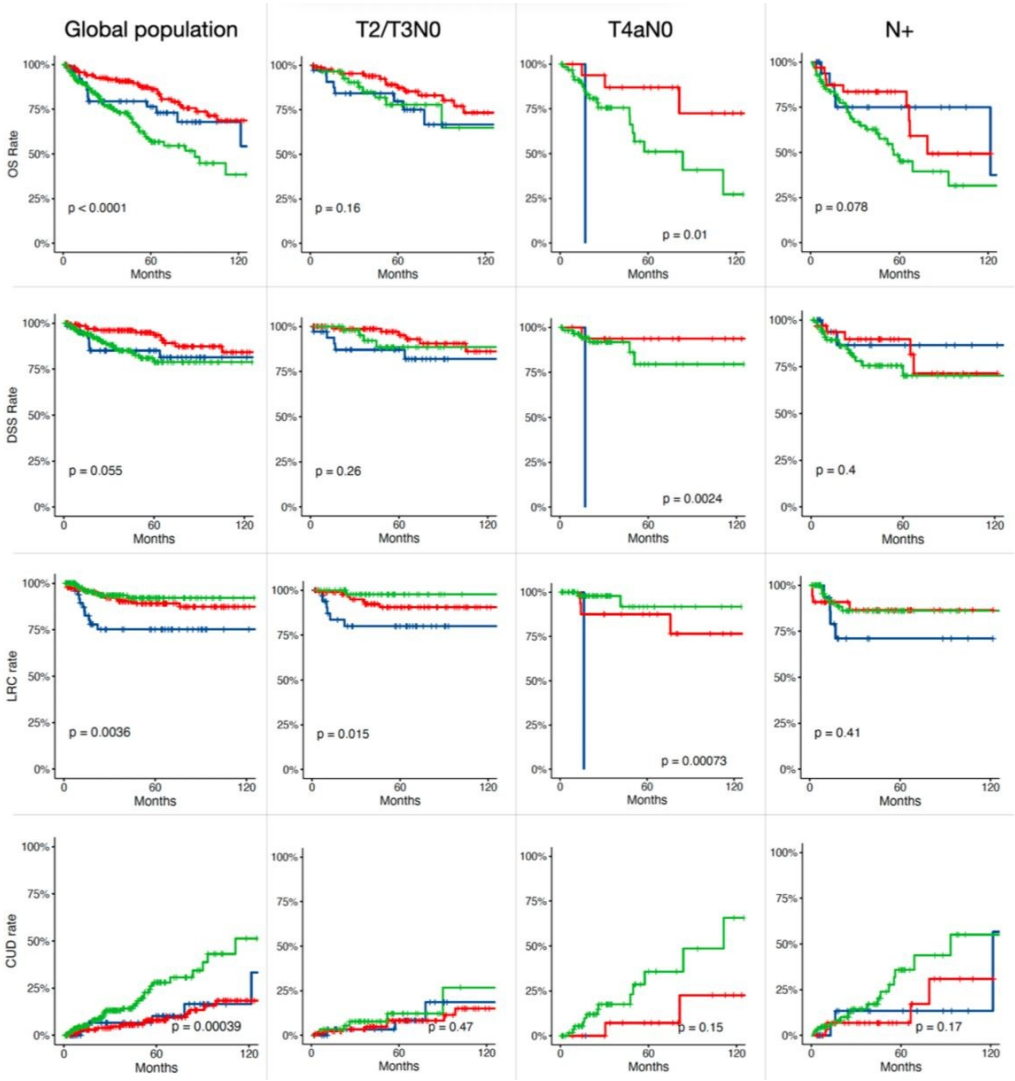

Figura 10*: Rappresentazione degli outcome specifici per gruppi di trattamento, tra cui sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza specifica per malattia (DSS), controllo loco-regionale (LRC), e sopravvivenza libera da disfunzione laringoesofagea (LEDFS), analizzati sulla popolazione intera in studio e su sottogruppi clinicamente rilevanti.*

4. DISCUSSIONE

Dai risultati di questo studio emerge che è possibile rifiutare l'ipotesi secondo cui i migliori risultati oncologici e funzionali nei pazienti affetti da MI-LSCC siano ottenibili solo attraverso la LT con o senza chemio-radioterapia adiuvante, a prescindere da altri fattori clinico-patologici relativi al paziente o alla malattia stessa. Pertanto, si può affermare che in casi selezionati di pazienti con MI-LSCC si può ricorrere a trattamenti con preservazione d'organo per ottenere risultati oncologici soddisfacenti, e la corretta individuazione di questi pazienti rappresenta idealmente l'obiettivo cui deve tendere la ricerca in questo ambito.

Il carcinoma squamocellulare della laringe con compromissione della motilità laringea (MI-LSCC) rappresenta un'entità distinta rispetto al LSCC con motilità conservata, dal momento che la compromissione stessa implica l'estensione della neoplasia ad aree rilevanti in termini prognostici, ed ha profonde conseguenze sulla funzionalità della (neo-)laringe a seguito del trattamento. L'alterazione della motilità influenza su più livelli la gestione dei pazienti affetti da MI-LSCC, con particolare riferimento alla decisione del trattamento: dal momento che al giorno d'oggi manca un consenso generale su quali trattamenti siano indicati, la scelta del trattamento si basa sulle evidenze disponibili per il LSCC. La decisione è poi influenzata anche dalle preferenze dei pazienti e dall'orientamento dei team multidisciplinari che li prendono in carico. Ad esempio, nella coorte di questo studio i trattamenti eseguiti sono equamente distribuiti tra LT (50,5%), e trattamenti con preservazione d'organo (49,5%); in quest'ultimo gruppo, tuttavia, l'OPHL rappresenta la strategia di trattamento più impiegata (35,5% sul totale dei trattamenti), rispetto al NST (14,0%), riflettendo la tendenza alla chirurgia conservativa nei Centri partecipanti allo studio. Questo sbilanciamento verso le strategie conservative introduce un *bias* nella selezione del trattamento stesso, e rappresenta un limite da considerare nell'interpretazione dei dati.

Sono stati individuati cinque pattern di trattamento principali: LT, LT seguita da (C)RT adiuvante, OPHL, OPHL seguita da (C)RT adiuvante, e NST definitivo. Questi pattern sono stati a loro volta raggruppati in tre distinti gruppi di trattamento,

ovvero: OPHL ± (C)RT, NST e LT ± (C)RT, per analizzare il loro impatto nei confronti di alcuni indicatori di esito (OS, DSS, LRC e CUD) sia nella popolazione in studio che in alcune sotto-coorti. La distribuzione delle caratteristiche clinico-patologiche più rilevanti (vedi **tabella V**) è caratterizzata da differenze significative tra gruppi di trattamento diversi: ad esempio, i pazienti con MI-LSCC classificati come T4a erano quelli più rappresentati nel gruppo sottoposto a LT con (C)RT adiuvante, verosimilmente perché questo rappresenta il trattamento standard per questa categoria di pazienti; oppure, tra tutti i pazienti trattati con (C)RT adiuvante a seguito di chirurgia (LT o OPHL), sono prevalenti quelli con coinvolgimento linfonodale; oppure ancora, nella coorte di pazienti trattati con NST si osserva il più alto tasso di carcinomi sopraglottici, fatto che potremmo spiegare con la maggior probabilità di questa categoria di LSCC di presentarsi alla diagnosi in stadio avanzato, imponendo il ricorso a NST e la rinuncia alla chirurgia ad intento curativo; infine, i valori più scadenti di PS sono registrati nei pazienti sottoposti a LT e LT seguita da (C)RT adiuvante, in cui il 40% circa presenta valori di PS pari a 1 o 2: in questo caso una possibile spiegazione risiede nel fatto che la chemio-radioterapia viene solitamente esclusa nei pazienti in condizioni generali scadenti. Tutte queste considerazioni suggeriscono che la distribuzione dei trattamenti assegnati ai pazienti arruolati possa essere stata influenzata da un ulteriore *bias* di selezione, rendendo impossibile il confronto diretto tra gruppi di trattamento diversi. Per arginare gli effetti di questo *bias*, si è scelto di agire in due modi: in primis, i pazienti sono stati raggruppati in sottogruppi più omogenei in termini di caratteristiche di malattia; successivamente, è stata eseguita un'analisi multivariata basata su PSM per bilanciare i risultati ed eliminare l'effetto di possibili fattori confondenti.

Nella sotto-coorte dei pazienti classificati come T2-3 N0, l'OPHL ha effettivamente mostrato il valore di OS migliore: questo dato è statisticamente significativo considerando congiuntamente pazienti sottoposti ad OPHL e OPHL+(C)RT, mentre perde significatività considerando i soli pazienti trattati con OPHL. È degno di nota che le differenze in termini di DSS tra pattern diversi sono appiattite sia a 5 che a 10 anni, specie se confrontate alle differenze in termini di OS, a suggerire la presenza di cause concorrenti di mortalità. È stato osservato inoltre che il NST in

questo sottogruppo si associa a una probabilità leggermente maggiore (anche se non statisticamente significativa) di recidiva loco-regionale a 10 anni rispetto al dato relativo alla popolazione non stratificata (72,5% *vs*. 75,3%). Osservando i risultati relativi alla RFS, emerge che il controllo di malattia è migliore con le opzioni chirurgiche di trattamento (OPHL e TL), anche se il NST ottiene comunque risultati soddisfacenti. Per quanto concerne i risultati funzionali, si osserva che la LEDFS a 5 anni si presenta ridotta nei pazienti trattati con NST rispetto a quelli sottoposti a OPHL, il che trova parziale consenso nella letteratura, secondo cui la preservazione anatomica del NST non sempre garantisce risultati migliori della preservazione funzionale [31,57]; tuttavia, questo dato a 10 anni non si conferma, dal momento che i due valori di LEDFS si fanno molto simili; parallelamente, sia a 5 che 10 anni si osserva un risultato funzionale molto peggiorato dall'aggiunta di (C)RT a seguito di OPHL. I risultati osservati nei sottogruppi di pazienti con tumore T2-3 N0 glottico e sopraglottico non si discostano significativamente da quelli appena esposti. Alla luce di tutte queste considerazioni, sembra che per i pazienti con tumore T2-3 N0 i diversi trattamenti a disposizione si associno a risultati simili dopo un'accurata selezione del paziente; pertanto, si può concludere che è appropriata l'indicazione a OPHL e NST nei pazienti in stadio intermedio affetti da MI-LSCC.

Dei pazienti con tumore classificato come T4a N0, la maggior parte (65,5%) è stata sottoposta a LT seguita da (C)RT adiuvante; solamente una piccola quota di questo gruppo (14,2%) ha subito LT esclusiva: l'elevata mortalità non associata a cancro in questa fetta di pazienti suggerisce che la decisione di non eseguire la RT adiuvante possa essere legata o alle scarse condizioni generali di partenza dei pazienti o a possibili complicanze insorte dopo LT. Si è osservato che la quota di pazienti sottoposti a OPHL (n=13) ha ottenuto risultati molto buoni, con il 76,9% di loro vivi a 10 anni senza disfunzione laringo-esofagea: questo dato di LEDFS trova riscontro nella letteratura più recente, e corrobora l'osservazione di Succo et al., [58] secondo cui l'OPHL può essere impiegata come trattamento unimodale in pazienti altamente selezionati con LSCC in stadio T4a e volume ridotto, in assenza di altri fattori di rischio come metastasi linfonodali o margini positivi. Questa conclusione è rafforzata in primis da ottimi valori di RFS a 5 e 10 anni, specie se

raffrontati ai risultati dello standard di cura; in secondo luogo, dai risultati ottenuti all'analisi stratificata per i tre gruppi di trattamento: questi pazienti infatti presentano i valori migliori di OS e DSS a 5 e 10 anni se confrontati a NST e LT ± (C)RT. Fatto salvo il ruolo della LT+(C)RT come standard di cura, i risultati più che soddisfacenti mostrati in questo e altri studi [24,43], indirizzano alla ricerca e validazione sempre più precise dei fattori che consentano di identificare quali pazienti sottoporre a chirurgia conservativa, anche in presenza di estensione extra-organo limitata.

I pazienti con MI-LSCC e coinvolgimento linfonodale rappresentano un terzo dell'intera popolazione in studio (n=179) e hanno mostrato differenze significative nei risultati associati ai singoli trattamenti. Tra i pazienti con malattia nodale classificata come N1, la maggior parte è stata sottoposta a trattamento conservativo (54,8%), e i risultati tra diversi gruppi di trattamento non si discostano gli uni dagli altri in maniera significativa. Al contrario, i pazienti con coinvolgimento linfonodale in stadio N2-3 sono stati sottoposti nella maggior parte dei casi (63,7%) a LT con o senza (C)RT adiuvante; è bene evidenziare che tra i pazienti N2-3, quelli trattati con NST hanno mostrato i migliori risultati in termini di sopravvivenza globale e LEDFS. Nei pazienti N1, tuttavia, si segnalano ottimi valori di RFS in associazione a ottimi risultati funzionali (anche se non statisticamente significativi) a seguito di OPHL, a testimoniare il ruolo della chirurgia parziale anche nei pazienti con coinvolgimento linfonodale limitato; nei pazienti N2-3, invece, si osservano buoni valori di RFS e LEDFS (questi ultimi non statisticamente significativi) a seguito di OPHL + CRT, anche se più contenuti rispetto ai pazienti N1 e a fronte di risultati comunque soddisfacenti per il NST. Inoltre, i risultati dei pazienti trattati con NST sono abbastanza costanti in tutti i sottogruppi, a prescindere dal grado di coinvolgimento nodale, a differenza di quanto si osserva per tutti gli altri trattamenti, che hanno mostrato risultati sempre peggiori nel confronto tra sottogruppi con coinvolgimento linfonodale e non.

All'analisi multivariata e bilanciata secondo PSM degli outcome specifici per trattamento, l'OPHL ha mostrato i risultati migliori in tutti gli endpoint valutati dal presente studio. Ciò è vero anche per la LEDFS che, nonostante la perdita di

significatività statistica all'analisi multivariata, assume i valori massimi nei pazienti sottoposti a OPHL. Questo dato non è del tutto inaspettato, dal momento che il confezionamento della pessia permette alla neo-laringe di imitare in maniera stabile l'elevazione che la laringe compie durante la deglutizione fisiologica, preservando un'anatomia che salvaguarda il paziente ostacolando l'inalazione, nonostante l'OPHL in sé costituisca una vera e propria noxa alla funzionalità dell'asse faringo-laringeo. Queste considerazioni trovano consenso nelle osservazioni di Crosetti et al. e Cantaffa et al. [40,41], secondo cui nei pazienti sottoposti a OPHL, la neo-laringe presenta segni di invecchiamento funzionale meno evidenti rispetto ai soggetti non operati; non solo, un'ulteriore conferma dalla letteratura proviene dallo studio di Bertolin et al. [59], che ha osservato come nei soggetti anziani le alterazioni gravi (come disfagia persistente e laringectomia di salvataggio) sono inaspettatamente meno frequenti rispetto a quanto si potrebbe pensare. Tutte queste considerazioni corroborano l'idea secondo cui l'OPHL rappresenta una scelta appropriata in pazienti adeguatamente selezionati, anche se con motilità laringea compromessa. Tuttavia, è bene segnalare che né l'estensione della neoplasia né la presenza di alterata motilità laringea sono criteri sufficienti per la selezione di questi pazienti, anche considerando che in tutti i Centri partecipanti allo studio, l'OPHL viene indicata al termine di una valutazione meticolosa e multidimensionale del paziente, che comprende altri parametri come condizioni generali, comorbidità, contesto sociale, fattibilità del percorso riabilitativo, e preferenze del paziente. Inoltre, il tipo stesso di OPHL rappresenta un elemento in grado di modificare il processo di scelta del trattamento, dal momento che i diversi tipi di OPHL si associano a risultati funzionali post-operatori specifici.

La criticità più rilevante dell'OPHL in questa coorte emerge analizzando i risultati dei pazienti sottoposti ad OPHL seguita da (C)RT, in cui si nota una combinazione di elevata mortalità non associata a cancro (CUD) e una DSS scadente: questo dato si rende evidente solo all'osservazione oltre i 5 anni, ponendosi in continuità con quanto già riportato in letteratura da altri studi [60]. Confrontando tra loro i principali fattori clinico-patologici dei gruppi sottoposti a OPHL e OPHL + (C)RT, le motivazioni che hanno verosimilmente portato ad indicare l'esecuzione di terapia adiuvante sono i margini positivi e il carico di malattia linfonodale. Inoltre, circa un

quinto (18,1%) dei pazienti trattati con OPHL primaria sono stati successivamente sottoposti a (C)RT, ad indicare che una quota non del tutto trascurabile di pazienti con indicazione a OPHL forse sarebbe stata indirizzata a un trattamento primario diverso. In generale, alla luce di queste considerazioni, si può concludere che l'OPHL dovrebbe essere evitata nei pazienti affetti da MI-LSCC che presentano un alto rischio di margini positivi o un carico di malattia linfonodale clinica tale da rendere probabile l'esecuzione di terapia adiuvante a seguito di chirurgia.

Nel presente studio, il trattamento non chirurgico (NST) ha mostrato un controllo loco-regionale peggiore rispetto alle altre strategie di trattamento, in continuità con quanto riportato da altri studi: lo studio del *Veterans Affair Laryngeal Cancer Study Group* del 1991 [54] mostrava valori di OS a 2 anni simili tra pazienti sottoposti a LT + (C)RT e altri sottoposti a NST, in una popolazione con LSCC avanzato (di cui il 56,6% con fissità delle corde vocali); il tasso di laringectomia di salvataggio, tuttavia, era pari al 41% nei pazienti con fissità delle corde vocali, rispetto al 29% nei pazienti con LSCC senza compromissione della motilità laringea. Anche lo studio del GETTEC del 1998 [55] ha riportato valori di OS a 2 anni migliori per i pazienti sottoposti a LT + (C)RT (OS all'84%) rispetto a quelli sottoposti a NST (69%); infine, uno studio di Ideker et al. del 2024 [56] basato su una popolazione di circa 5000 pazienti affetti da MI-LSCC in stadio cT3M0, ha riportato valori di OS migliori nei pazienti che hanno subito chirurgia, rispetto a quelli trattati con NST (a prescindere da età, genere, etnia, copertura assicurativa, reddito, comorbidità, centro di trattamento, epicentro della neoplasia, e coinvolgimento linfonodale). Inoltre, i pazienti trattati con NST in questo studio hanno mostrato anche valori più elevati di CUD: considerando che la maggior parte di loro (70,2%) è stata sottoposta a CRT definitiva, questo dato è coerente con quanto già riportato dalle osservazioni a lungo termine dello studio RTOG 91-11 di Forastiere et al. del 2013 [31], a rinforzare l'ipotesi secondo cui i pazienti sottoposti a trattamento concomitante siano più soggetti a tossicità a lungo termine (compresa l'inalazione cronica). Infine, come emerge all'analisi multivariata dopo bilanciamento tramite PSM, il NST si associa anche a TTDR minore. Lo scarso LRC, i più elevati valori di CUD e il minor TTDR si traducono in stime di OS e DSS significativamente minori per il NST.

La natura retrospettiva di questo studio costituisce uno dei suoi limiti principali, in ragione del bias di selezione e interpretazione dei dati raccolti retrospettivamente. Inoltre, nell'analisi dei dati non è stato possibile distinguere i pazienti trattati con NST sottoposti a terapia sequenziale [CT d'induzione + (C)RT], da quelli sottoposti a terapia concomitante [(C)RT], al fine di preservare un adeguato potere statistico. Infine, il già citato sbilanciamento dei Centri partecipanti verso le strategie conservative ha introdotto un bias che può influenzare l'interpretazione dei risultati. In merito a quest'ultimo punto, tuttavia, si consideri che lo studio di Ideker et al. del 2024 basato su dati del *National Cancer Database* riferiti al Nord America, ha osservato una frequenza maggiore di strategie non chirurgiche di trattamento, rispetto alla chirurgia conservativa in una coorte numerosa di pazienti affetti da MI-LSCC in stadio cT3 [56]: sembra dunque che la discrepanza nella distribuzione dei trattamenti evidenziata dal nostro studio sia da ricondurre anche alla diversità delle indicazioni terapeutiche in zone geografiche diverse, e non costituisce quindi un caso isolato.

5. CONCLUSIONI

Il presente studio si propone di valutare l'indicazione ai trattamenti con preservazione d'organo nei pazienti affetti da LSCC con compromissione della motilità laringea. I risultati ottenuti suggeriscono che il trattamento chirurgico radicale con o senza terapia adiuvante non garantisce vantaggi assoluti in termini di sopravvivenza globale o controllo di malattia rispetto ai trattamenti con preservazione d'organo, e permettono di concludere che il trattamento conservativo può essere proposto ai pazienti affetti da MI-LSCC, in un'ottica di personalizzazione delle cure. Più nello specifico, sia all'analisi univariata che multivariata è emerso che il trattamento chirurgico con preservazione d'organo nella forma di OPHL permette di ottenere risultati oncologici e funzionali soddisfacenti, dopo un'accurata selezione dei pazienti sulla base di fattori correlati al paziente stesso e alla malattia; pertanto, la compromissione della motilità laringea non deve essere considerata una controindicazione assoluta al trattamento con OPHL. Allo stesso tempo è emerso che nei pazienti candidabili a trattamento curativo con preservazione d'organo che presentano malattia linfonodale clinicamente evidente o un alto rischio di margini positivi, sembra preferibile il ricorso a NST invece che a chirurgia parziale.

Alla luce delle conclusioni che si possono trarre, questo studio ribadisce l'importanza che la valutazione globale del paziente riveste nel processo di scelta del trattamento; non solo, suggerisce per il futuro anche l'individuazione sempre più precisa dei criteri secondo cui identificare i pazienti con MI-LSCC da candidare al trattamento curativo con preservazione d'organo. Allo stesso tempo, in considerazione della sua natura retrospettiva, si auspica la realizzazione di studi sperimentali che possano offrire risultati in merito agli esiti prognostici dotati di un'evidenza ancora più solida.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Bell RB, Fernandes RP, Andersen PE. Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery [Internet]. 1ª ed. Elsevier; 2018 [citato 4 marzo 2025]. Recuperato da: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323265683010010

2. Flint PW, Cummings CW, curatori. Cummings otolaryngology: head and neck surgery ; enhanced digital version included. 7th edition. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2021.

3. Becker M, Monnier Y, De Vito C. MR Imaging of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. 2022;30:53–72.

4. Lucioni M, Lionello M, Guida F, Sovran F, Canal F, Rizzotto G, et al. The thyro-cricoarytenoid space (TCAS): clinical and prognostic implications in laryngeal cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2020;40:106–12.

5. Ramsey T, Guo E, Svider PF, Lin H, Syeda S, Raza SN, et al. Laryngeal cancer: Global socioeconomic trends in disease burden and smoking habits. The Laryngoscope. 2018;128:2039–53.

6. Hashibe M, Brennan P, Chuang S, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2009;18:541–50.

7. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G, Section of Ear Nose and Throat (ENT), Department of Surgical Sciences, Dentistry, Gynecology and Pediatrics, University of Verona, Verona 37134, Italy, Service of Clinical Governance, Provincial Agency for Social and Sanitary Services, Trento 38123, Italy, et al. Updates on larynx cancer epidemiology. Chinese Journal of Cancer Research. 2020;32:18–25.

8. Levesque C, Sanger N, Edalati H, Sohi I, Shield KD, Sherk A, et al. A systematic review of relative risks for the relationship between chronic alcohol use and the occurrence of disease. Alcohol: Clinical and Experimental Research. 2023;47:1238–55.

9. Li X, Gao L, Li H, Gao J, Yang Y, Zhou F, et al. Human Papillomavirus Infection and Laryngeal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Infectious Diseases. 2013;207:479–88.

10. Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LMD, Agudo A, Ahrens W, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. Intl Journal of Cancer. 2015;136:1125–39.

11. Wen CP, Tsai MK, Chung WSI, Hsu HL, Chang YC, Chan HT, et al. Cancer risks from betel quid chewing beyond oral cancer: a multiple-site carcinogen when acting with smoking. Cancer Causes Control. 2010;21:1427–35.

12. Sadri M, McMahon J, Parker A. Laryngeal dysplasia: aetiology and molecular biology. J Laryngol Otol. 2006;120:170–7.

13. Milano AF. Cancer of the Larynx–20-Year Comparative Survival and Mortality Analysis by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration and ICD-O-3 Topographic Primary Sites-Codes C32.0-9: *A Systematic Review of 43,103 Cases for Diagnosis Years 1975-2017: (NCI SEER*Stat 8.3.9)*. Journal of Insurance Medicine. 2024;51:92–110.

14. Divakar P, Davies L. Trends in Incidence and Mortality of Larynx Cancer in the US. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;149:34.

15. Liao L, Wang H, Cui W, Zhang Q, He X, Wang L, et al. Global, regional and national burden and trends of larynx cancer among adults aged 55 and older from 1990 to 2021: results from the global burden of disease study 2021. BMC Public Health. 2025;25:906.

16. Charvat H, Saito E. Age-specific larynx cancer incidence rate in the world. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2021;51:1181–2.

17. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, curatori. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.

18. Ferrari M, Mularoni F, Taboni S, Crosetti E, Pessina C, Carobbio ALC, et al. How reliable is assessment of true vocal cord-arytenoid unit mobility in patients affected by laryngeal cancer? a multi-institutional study on 366 patients from the ARYFIX collaborative group. Oral Oncology. 2024;152:106744.

19. Katılmış H, Öztürkcan S, Özdemir İ, Adadan I, Tunç A, Akder A, et al. A clinico-pathological study of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: Correlation of cord-arytenoid mobility with histopathologic involvement. Otolaryngol--head neck surg. 2007;136:291–5.

20. Lionello M, Bertolin A, Nardello E, Giacomelli L, Canal F, Rizzotto G, et al. Could the infiltration of the thyroarytenoid muscle define the pT2 glottic carcinoma? Head & Neck. 2019;41:3639–46.

21. Hirano M, Kurita S, Matsuoka H, Tateishi M. Vocal Fold Fixation in Laryngeal Carcinomas. Acta Oto-Laryngologica. 1991;111:449–54.

22. Succo G, Cirillo S, Bertotto I, Maldi E, Balmativola D, Petracchini M, et al. Arytenoid Fixation in Laryngeal Cancer: Radiological Pictures and Clinical Correlations with Respect to Conservative Treatments. Cancers. 2019;11:360.

23. Lucioni M, Lionello M, Guida F, Sovran F, Canal F, Rizzotto G, et al. The thyro-cricoarytenoid space (TCAS): clinical and prognostic implications in laryngeal cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2020;40:106–12.

24. Del Bon F, Piazza C, Lancini D, Paderno A, Bosio P, Taboni S, et al. Open Partial Horizontal Laryngectomies for T3–T4 Laryngeal Cancer: Prognostic Impact of Anterior vs. Posterior Laryngeal Compartmentalization. Cancers. 2019;11:289.

25. Çağlı S, Öztürk M, Yüce İ, Deniz K, Güney E. The Value of Routine Clinical and Radiologic Studies in Predicting Neoplastic Invasion of Cricoarytenoid Units. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30:1936–40.

26. American Joint Committee for Cancer Staging and End-results Reporting. Manual For Staging of Cancer. American Joint Committee 55 East Erie Street Chicago, Illinois; 1977.

27. McCoul ED, Har-El G. Meta-analysis of Impaired Vocal Cord Mobility as a Prognostic Factor in T2 Glottic Carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135:479.

28. Mudry A, Laccourreye O. 150 years ago: First complete removal of the larynx by Theodor Billroth. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. 2023;140:49–52.

29. Crosetti E, Fantini M, Bertotto I, Bertolin A, Arrigoni G, Lorenzi A, et al. Current Status of Partial Laryngeal Surgery for Advanced Laryngeal Cancer: When and Why? Curr Oncol Rep. 2024;26:614–24.

30. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. N Engl J Med. 1991;324:1685–90.

31. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. JCO. 2013;31:845–52.

32. Succo G, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Eckel HE, Chevalier D, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271:2489–96.

33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2023 [citato 30 marzo 2025]. Recuperato da: https://www.nccn.org/guidelines/category_1

34. Ferlito, J. Graham Buckley, Ashok R A. The Role of Neck Dissection in the Treatment of Supraglottic Laryngeal Cancer. Acta Oto-Laryngologica. 2001;121:448–53.

35. Patel KB, Nichols AC, Fung K, Yoo J, MacNeil SD. Treatment of early stage Supraglottic squamous cell carcinoma: Meta-analysis comparing primary surgery versus primary radiotherapy. Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2018;47:19.

36. Sjögren E. Transoral Laser Microsurgery in Early Glottic Lesions. Curr Otorhinolaryngol Rep. 2017;5:56–68.

37. Mimica X, Hanson M, Patel SG, McGill M, McBride S, Lee N, et al. Salvage surgery for recurrent larynx cancer. Head & Neck. 2019;41:3906–15.

38. Bozec A, Culié D, Poissonnet G, Dassonville O. Current Role of Total Laryngectomy in the Era of Organ Preservation. Cancers. 2020;12:584.

39. Bonomi MR, Blakaj A, Blakaj D. Organ preservation for advanced larynx cancer: A review of chemotherapy and radiation combination strategies. Oral Oncology. 2018;86:301–6.

40. Crosetti E. How the operated larynx ages.

41. Cantaffa C, Donvito S, Manto AL, Serafini E, Caffagni R, Luppi MP, et al. Effect of Aging on Long-Term Functional Outcomes After Open Partial Laryngectomy. Otolaryngol--head neck surg. 2024;171:747–55.

42. Marchi F, Filauro M, Missale F, Parrinello G, Incandela F, Bacigalupo A, et al. A Multidisciplinary Team Guided Approach to the Management of cT3 Laryngeal Cancer: A Retrospective Analysis of 104 Cases. Cancers. 2019;11:717.

43. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, Piazza C, Molteni G, Cirillo S, et al. Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories. Head & Neck. 2018;40:1897–908.

44. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. JCO. 2018;36:1143–69.

45. Lefebvre J, Ang KK, on behalf of the Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations—A consensus panel summary. Head & Neck. 2009;31:429–41.

46. Timme DW, Jonnalagadda S, Patel R, Rao K, Robbins KT. Treatment Selection for T3/T4a Laryngeal Cancer: Chemoradiation Versus Primary Surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015;124:845–51.

47. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G. Prognostic Significance of Vascular and Perineural Invasion in Cancer of the Larynx.

48. Hinojar-Gutiérrez A, Fernández-Contreras ME, Álvarez-Carrillo S, Quintanilla M, Gamallo C. Role of intratumoral lymphatic vessels in the lymph node dissemination of laryngopharyngeal squamous cell carcinoma. Head & Neck. 2010;32:757–62.

49. Bolzoni Villaret A, Barbieri D, Peretti G, Schreiber A, Fisogni S, Lonardi S, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in early-stage laryngeal carcinoma: Prognostic implications. Head & Neck. 2013;35:1132–7.

50. Anschuetz L, Shelan M, Dematté M, Schubert AD, Giger R, Elicin O. Long-term functional outcome after laryngeal cancer treatment. Radiat Oncol. 2019;14:101.

51. Hudson TJ, Ait Oubahou R, Mongeau L, Kost K. Airway Resistance and Respiratory Distress in Laryngeal Cancer: A Computational Fluid Dynamics Study. The Laryngoscope. 2023;133:2734–41.

52. Flórez Almonacid CI, Jurado Ramos A, Rodríguez Borrego MA. Evaluation of the nutritional profile of patients with total laryngectomy. e-SPEN Journal. 2013;8:e229–34.

53. He Q-S, Wang Z-P, Li Z-J, Zhou P, Lian C-L, Wu S-G, et al. Increased risk of cerebrovascular mortality in head and neck cancer survivors aged ≥ 65 years treated with definitive radiotherapy: a population-based cohort study. Radiat Oncol. 2021;16:185.

54. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. N Engl J Med. 1991;324:1685–90.

55. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncology. 1998;34:224–8.

56. Ideker HC, Walker RJ, Mazul A, Massa ST. Determining the Efficacy of Surgical Versus Non-Surgical Management in T3M0 Laryngeal Cancer With Cord Fixation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2024;133:78–86.

57. Timme DW, Jonnalagadda S, Patel R, Rao K, Robbins KT. Treatment Selection for T3/T4a Laryngeal Cancer: Chemoradiation Versus Primary Surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015;124:845–51.

58. Succo G, Bertolin A, Santos IC, Tascone M, Lionello M, Fantini M, et al. Partial Laryngectomy for pT4a Laryngeal Cancer: Outcomes and Limits in Selected Cases. Cancers. 2023;15:2861.

59. Bertolin A, Succo G, Crosetti E, Varago C, Laura E, Franz L, et al. Open Partial Horizontal Laryngectomy in the Elderly: Oncological and Functional Outcomes. The Laryngoscope. 2025;lary.31981.

60. Muscatello L, Piazza C, Peretti G, Marchi F, Bertolin A, Crosetti E, et al. Open partial horizontal laryngectomy and adjuvant (chemo)radiotherapy for laryngeal squamous cell carcinoma: results from a multicenter Italian experience. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278:4059–65.