



Università di Genova

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

A.A. 2021-2022

**LA FISSITÀ ARITENOIDEA COME
FATTORE PROGNOSTICO NEI
CARCINOMI SQUAMOSI LARINGEI IN
STADIO INTERMEDIO-AVANZATO**

**Tesi di Laurea Sperimentale
Dipartimento di clinica otorinolaringoiatrica**

RELATORE: Chiar.mo Prof. Giorgio Peretti

CORRELATORE: Chiar.mo Prof. Filippo Marchi

CANDIDATO: Andrea Caviglia

INDICE:

1	Introduzione:	Pag. 3-4
	a. Anatomia laringe	Pag. 4-30
	b. Epidemiologia SCC Laringe	Pag. 31-37
	c. Stadiazione SCC Laringe	Pag. 37-46
	d. Cause di alterazione della motilità aritenoidea	Pag. 46-52
	e. Opzioni terapeutiche	Pag. 52-72
2	Materiale e metodo:	Pag. 73-76
	a. Metodologie analisi statistica	Pag. 76-77
3	Risultati	Pag. 78-87
4	Discussione	Pag. 87-93
5	Conclusione	Pag. 93-95
6	Ringraziamenti	Pag. 96
7	Bibliografia	Pag 97-112

1 INTRODUZIONE

Negli ultimi vent'anni lo sviluppo di nuovi farmaci (immunoterapici ed a bersaglio) e l'affinamento delle tecniche chirurgiche hanno portato ad un aumento dei tassi di sopravvivenza globale dei pazienti oncologici mentre la sopravvivenza è relativamente stabile nel carcinoma laringeo squamocellulare.¹

La comunità scientifica ipotizza che le motivazioni di questo plateau negli outcomes di sopravvivenza derivi da un maggiore utilizzo delle strategie di preservazione d'organo e dalla mancata identificazione di alcune sottopopolazioni nelle linee guida NCCN che dovrebbero essere sottoposte tutt'oggi ad un intervento di laringectomia totale per migliorarne la sopravvivenza.

La compartimentalizzazione della lesione neoplastica è un parametro da valutare ai fini terapeutici e spesso valutato assieme alla motilità aritenoidea e consiste nella suddivisione della laringe in un compartimento anteriore e posteriore rispetto ad un piano passante davanti al processo vocale aritenoideo ed ortogonale alla lamina tiroidea ipsilaterale.^{2,3}

Recenti studi scientifici suggeriscono che la miglior opzione terapeutica per i pazienti affetti da carcinoma glottico a compartimentalizzazione posteriore sia un primo intervento di laringectomia totale, mentre non vi sono ancora evidenze scientifiche sufficienti a definire una terapia di prima linea nelle lesioni associate ad alterazioni della motilità aritenoidea.

Le aritenoidi sono due strutture cartilaginee pari, facenti parte della laringe e di forma piramidale a base triangolare. Sono formazioni che, grazie all'inserzione dei muscoli

laringei intrinseci e del legamento vocale, permettono la fonazione, la respirazione e la fissazione della gabbia toracica.

La presente tesi di laurea ha, quindi, lo scopo di identificare, tramite uno studio retrospettivo, i fattori prognostici per il carcinoma laringeo a stadio intermedio-avanzato con alterazione della motilità aritenoidea al fine di porre le basi scientifiche per progettare un futuro trial prospettico multi-centro.

1a ANATOMIA LARINGE

La laringe è un organo impari situato in posizione mediana all'interno della loggia dei visceri del collo, superiormente delimitata dall'ipofaringe ed inferiormente dalla trachea.

La laringe è una struttura cartilaginea dalle modeste dimensioni di circa 4 cm di altezza, 4 cm di larghezza e 3,6 cm di diametro antero-posteriore ma è anche una struttura tanto complessa quanto le sue molteplici funzionalità: è infatti responsabile della fonazione, della respirazione ed interviene nella fissazione della gabbia toracica e nella deglutizione bloccando meccanicamente l'accesso del bolo alle vie aeree superiori.

La laringe ha la forma di una piramide triangolare con la base posta in alto e l'apice tronco che continua nella trachea. La porzione superiore della laringe, chiamata anche adito laringeo, è un orifizio ovoidale posizionato su di un piano inclinato dall'alto verso

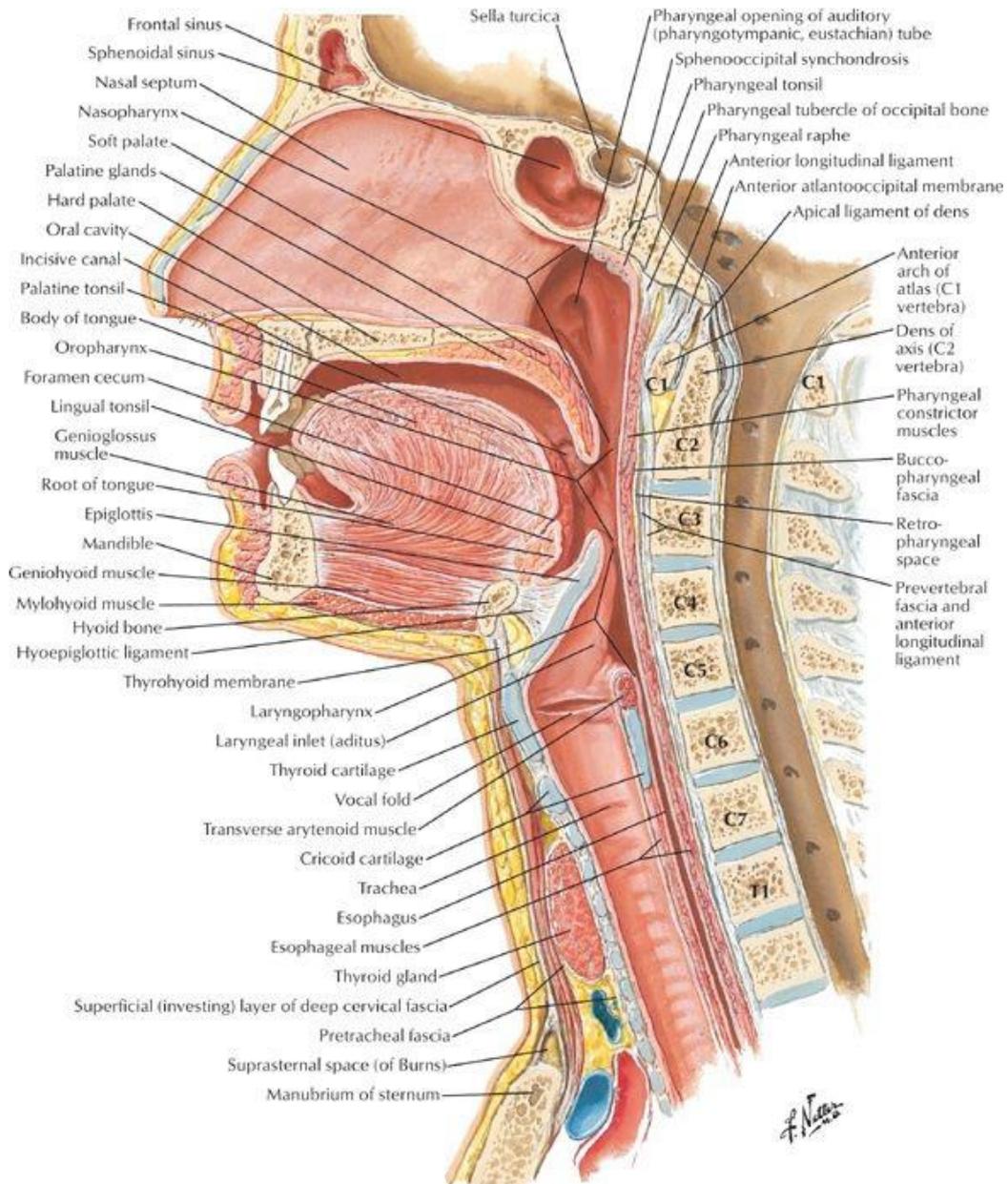


Figura 1. Rappresentazione in sezione sagittale dell'anatomia del collo e del massiccio facciale

il basso che pone in comunicazione la faringe con la laringe.

Le facce antero-laterali della laringe sono ricoperte dalla tiroide, dai muscoli sottoioidei, dalle fasce cervicali superiore e media, dal platisma e dalla cute. Proprio su quest'ultima

può affiorare la prominenza laringea o pomo d'Adamo: corrispondente all'angolo formato dalla convergenza delle due facce antero-laterali della cartilagine tiroidea.

Anche l'anello cricoideo è visibile lungo la linea mediana del collo come una piccola sporgenza convessa e posta al di sotto della prominenza laringea.

La faccia posteriore della laringe sporge nella faringe, introflettendosi al suo interno e delimitando lateralmente i seni piriformi o docce faringolarinee. Presso i margini posteriori della laringe decorrono il nervo laringeo, l'arteria carotide comune e la vena giugulare interna.

La fissità della laringe è dovuta sia alle strutture muscolo legamentose, che la connettono superiormente all'osso ioide ed inferiormente al torace, che alla continuità dell'organo stesso con la faringe e la trachea.

La laringe è una complessa struttura costituita da multipli elementi cartilaginei reciprocamente connessi da legamenti e mobilitati dalla muscolatura intrinseca ed estrinseca della laringe.

La cartilagine tiroide è la struttura più grande tra le cartilagini laringee ed è impari e dalla tipica struttura a scudo composto da due lamine quadrilateri verticali che si fondono lungo la linea mediana e formano posteriormente un angolo che risulta retto nell'uomo e ottuso nella donna e nel bambino.

La lamina è composta dalla linea obliqua: una cresta che inizia postero-superiormente con il tubercolo tiroideo superiore e termina caudalmente con il tubercolo tiroideo inferiore.

La faccia laterale della cartilagine tiroide è suddivisa dalla linea obliqua in una regione anteriore più estesa e ricoperta dal muscolo tiroideo ed una parte posteriore meno estesa e ricoperta dai muscoli costrittore inferiore della faringe e sternotiroideo.

La faccia mediale è liscia e lievemente concava mentre il margine superiore è ondulato e orizzontale caratterizzato da una depressione lungo la linea mediana.

Lungo il margine inferiore si trova il tubercolo tiroideo inferiore.

All'estremità del margine posteriore troviamo due prolungamenti: il corno tiroideo superiore ed il corno tiroideo inferiore. Quest'ultimo, lungo mediamente 5-8 mm e risultando quindi ben più piccolo della controparte superiore di circa 1,5 cm, presenta sull'estremità mediale una faccetta articolare per la cartilagine cricoide: elemento strutturale di fondamentale importanza per via della sua capacità di sostenere le altre cartilagini e per l'essere punto d'inserzione di importanti muscoli come il cricotiroideo, cricoaritenoido laterale e cricoaritenoido posteriore.

La cartilagine cricoide caratterizzata da una peculiare forma ad anello con castone o con lamina posizionata posteriormente, si articola lungo il margine superiore con i corni inferiori della cartilagine tiroide e, sul margine inferiore, con il primo anello tracheale.

La superficie esterna è costituita dalla cresta della lamina: un rilievo verticale mediano ai lati del quale vi sono due depressioni simmetriche denominate fosse della lamina e da due sporgenze che si articolano con i corni inferiori della cartilagine tiroide che sono posizionate esattamente al livello in cui l'arco cricoideo continua con il castone.

La superficie interna è principalmente liscia ma caratterizzata da una leggera concavità nella porzione superiore della lamina.

Il margine inferiore è principalmente piano e si articola, mediante il legamento cricotracheale, con il primo anello tracheale.

Il margine superiore è, anteriormente, sito d'inserzione della membrana cricotiroidea mentre a livello della lamina è caratterizzato dalla presenza delle due faccette articolari per le cartilagini aritenoidi.

Le cartilagini aritenoidi sono due strutture cartilaginee pari e dalla grande mobilità poste nella porzione postero-superiore della laringe, ai lati della linea mediana.

Poggiano sulle faccette articolari aritenoidee della lamina della cartilagine cricoide e hanno la forma di piramide a base triangolare costituita da tre facce, un apice posizionato cranialmente ed una base posizionata caudalmente.

La base è costituita dalla faccetta articolare per la cartilagine cricoide e da due prolungamenti: il processo muscolare che emerge postero-lateralmente fornendo attacco ai muscoli cricoaritenoidi ed il processo vocale che si porta anteriormente e prosegue con il legamento vocale che si inserzionerà nella faccia posteriore della lamina tiroidea.

La faccia posteriore è concava e corrisponde al muscolo aritenoideo trasverso.

La faccia mediale è piana in basso e ridotta a margine in alto.

La faccia antero-laterale è divisa in due fossette dalla cresta arcuata: un rilievo concavo verso l'alto. La fossa triangolare è quella superiore alla cresta arcuata e a cui si ancora il legamento ventricolare mentre la fossa oblunga trova l'inserzione al muscolo vocale.

L'apice della cartilagine aritenoide è incurvato postero-medialmente e si unisce alla cartilagine corniculata o di Santorini: una struttura di cartilagine elastica che sporge posteriormente sul contorno dell'orifizio della laringe e che si ritiene essere una porzione della cartilagine aritenoide resasi indipendente nel corso dell'evoluzione.

La cartilagine epiglottide è una struttura di cartilagine elastica impari e mediana dalla forma di foglia ovalare con conformazione a “S” in sezione sagittale e con il picciolo articolato, per mezzo del legamento tiroepiglottico, alla faccia interna dell’angolo della cartilagine tiroide. È posta al di sopra di quest’ultima e costituisce lo scheletro di una struttura mucosa che separa la radice della lingua dalla cavità laringea.

L’intera superficie cartilaginea è caratterizzata dalla presenza di numerose fossette che ospitano le ghiandole della tonaca mucosa epiglottica.

La faccia anteriore è suddivisibile in una metà inferiore coperta dal tessuto adiposo dello spazio tiroepiglottico ed in una metà superiore che è unita, grazie alle pliche glossoepiglottiche, alla porzione faringea della lingua.

La faccia posteriore della cartilagine epiglottide è, invece, caratterizzata dal tubercolo epiglottico: il proseguimento del picciolo epiglottico.

Lungo il profilo della cartilagine epiglottide possiamo distinguere un margine superiore convesso nell’insieme ma con una lieve depressione al centro, e due margini laterali costituiti da piccole dentellature che permettono l’aderenza delle pieghe ariepiglottiche.

La cartilagine epiglottide è, nello stato di riposo, diretta obliquamente dal basso all’alto e dall’avanti in dietro per poi svolgere la sua funzione di protezione delle vie aeree abbassandosi come una piega valvolare che va a coprire l’adito laringeo.

Le cartilagini cuneiformi sono due strutture pari a forma di piccolo bastoncino considerate come frammenti distaccati della cartilagine epiglottide. Sono posizionate all'interno delle pieghe ariepiglottiche e parallelamente al margine anteriore delle cartilagini aritenoidi dove determinano la formazione di un rilievo noto come tubercolo cuneiforme.

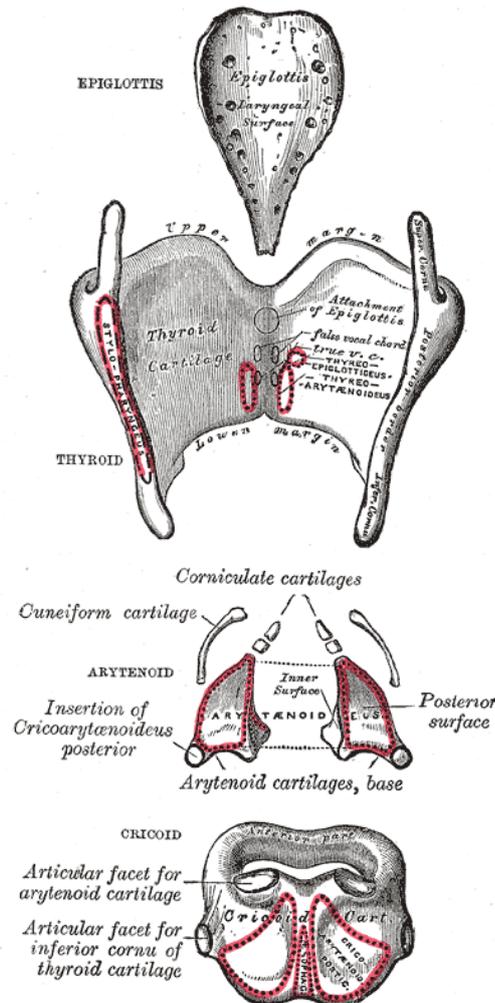


Figura 2. Illustrazione anatomica delle cartilagini laringee.

Articolazioni, legamenti e membrane elastiche sono una fondamentale componente anatomica laringea che garantisce stabilità strutturale e motilità della struttura stessa.

Le articolazioni laringee, già sopracitate durante lo studio dell'anatomia delle cartilagini, sono i mezzi di connessione delle tre principali cartilagini laringee e si suddividono in articolazioni cricotiroidee, cricoaritenoidi e aricorniculate.

Le articolazioni cricotiroidee pongono in comunicazione le faccette articolari poste sui corni inferiori della cartilagine tiroide e sull'arco della cartilagine cricoide e sono caratterizzate da una membrana capsulare lassa rinforzata dai legamenti ceratocricoidi. Permettono alla cartilagine tiroide di inclinarsi anteriormente e posteriormente attorno ad un asse trasversale passante per le faccette articolari cricoidee. Se, invece, restasse ferma la cartilagine tiroide, vedremmo il movimento della lamina cricoidea spinta posteriormente mentre l'arco si avvicinerebbe al margine inferiore della cartilagine tiroide.

Le articolazioni cricoaritenoidi sono pari e poste sul margine superiore della lamina della cartilagine cricoide e alla base delle cartilagini aritenoidi. Anche in questo caso la capsula articolare è rinforzata da fasci fibrosi che, in questo caso, sono i legamenti cricoaritenoidi.

Peculiarità di questa articolazione è l'estrema mobilità delle cartilagini aritenoidi che saranno in grado di scivolare sulla cartilagine cricoide, inclinarsi in avanti, in dietro, lateralmente e di ruotare attorno al loro asse verticale. È la motilità la caratteristica più importante dell'articolazione stessa poiché permette di regolare l'apertura della rima glottidea ed il grado di tensione dei legamenti vocali e, di conseguenza, di consentire l'esecuzione del complesso meccanismo della fonazione.

Le articolazioni aricorniculate, infine, sono poste alla base delle cartilagini corniculate e all'apice delle cartilagini aritenoidi: con l'avanzare dell'età la base delle cartilagini corniculate può fondersi con l'apice delle aritenoidi.

Le membrane elastiche sono componenti tese subito al di sotto della mucosa e permettono la connessione tra i vari segmenti cartilaginei.

Le membrane quadrangolari sono due strutture pari che si estendono dai margini laterali dell'epiglottide alle cartilagini corniculate e alla faccia mediale delle cartilagini aritenoidi.

Il margine libero superiore è ispessito e andrà a formare il legamento ariepiglottico mentre il margine libero inferiore, anch'esso ispessito, andrà a formare il legamento ventricolare che costituisce l'impalcatura di sostegno della corda vocale falsa.

Le membrane elastiche della parte media della laringe sono comprese tra il margine inferiore della corda vocale falsa ed il margine superiore della corda vocale vera, rivestendo il ventricolo laringeo di Morgagni.

Le membrane elastiche della parte inferiore della laringe vanno a costituire il cono elastico, una struttura membranosa che si inserisce inferiormente sulla circonferenza superiore dell'anello della cartilagine cricoide e che risale restringendosi in una lamina destra ed in una sinistra per terminare con un margine superiore libero che converge lungo la linea mediana. Queste due lamine andranno a fissarsi anteriormente alla cartilagine tiroide e posteriormente al processo vocale della cartilagine aritenoide.

Il loro margine libero andrà a formare il legamento vocale che, insieme al muscolo vocale, forma la corda vocale vera. Data la proprietà elastica della membrana il

legamento vocale sarà di conseguenza elastico ed estendibile permettendo alla corda vocale di modificarsi in lunghezza.

I legamenti della laringe si suddividono in legamenti estrinseci, che collegano la laringe agli organi adiacenti, ed in legamenti intrinseci che connettono tra di loro le strutture cartilaginee della laringe e vengono suddivisi in legamento tiroepiglottico e cricocorniculato. Il legamento tiroepiglottico collega l'angolo diedro della cartilagine tiroide con il picciuolo dell'epiglottide mentre il legamento cricocorniculato è elastico ed origina dal margine superiore della lamina cricoide e risale fino all'angolo superiore delle cartilagini corniculate biforcandosi sopra le cartilagini aritenoidi.

I legamenti estrinseci, che si presentano sotto forma di membrane o di legamenti, sono i legamenti cricotracheale, ioepiglottico, glossoepiglottico, faringoepiglottico e la membrana tiroidea.

La membrana tiroioidea è una lamina fibroelastica che connette il margine superiore del corpo e delle grandi corna dell'osso ioide al margine superiore e corna superiori della cartilagine tiroide e che è caratterizzata dalla presenza di tre ispessimenti al suo interno che formano il legamento tiroioideo mediano ed i due legamenti tiroioidei laterali. Questa struttura ospita, lungo il suo decorso, il ramo interno del nervo laringeo superiore e i vasi laringei superiori.

È all'interno di questa membrana che si può ritrovare la cartilagine accessoria triticea.

Il legamento cricotracheale è teso tra il margine inferiore della cricoide e il margine superiore del primo anello tracheale.

Il legamento ioepiglottico connette la faccia anteriore della cartilagine epiglottide al corpo dell'osso ioide favorendo, dopo la deglutizione, il ritorno della glottide per via della sua natura elastica.

Il legamento glossoepiglottico fissa l'epiglottide alla lingua e solleva la plica glossoepiglottica mediana grazie alla sua natura elastica.

Il legamento faringoepiglottico è teso tra il margine laterale della cartilagine epiglottide e la faringe.

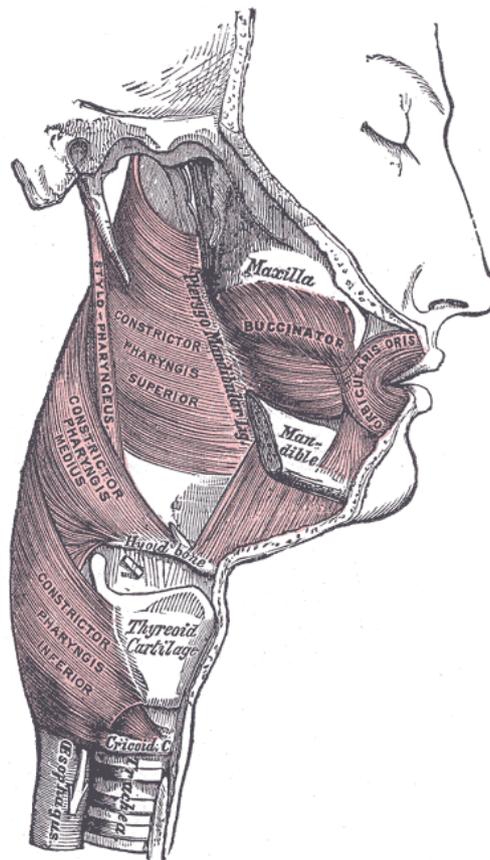


Figura 3. Illustrazione anatomica dei muscoli estrinseci della laringe

I muscoli che costituiscono la laringe sono unicamente striati volontari e suddivisibili in due grandi gruppi: i muscoli intrinseci dotati di ambo le inserzioni sulle parti cartilaginee della laringe ed i muscoli estrinseci distinti dalla presenza di un capo d'inserzione su parti ossee o su organi vicini.

I muscoli intrinseci sono in grado di allargare o di restringere la rima della glottide consentendo la respirazione nel primo caso e la fonazione nel secondo; vi si trovano i muscoli cricotiroideo, cricoaritenoidico laterale, tiroaritenoidico, aritenoidico trasverso, aritenoidico obliquo, ariepiglottico ed infine il muscolo cricoaritenoidico posteriore che è l'unico muscolo respiratore.

Il muscolo aritenoido trasverso è l'unico dei muscoli intrinseci ad essere impari ed è teso tra i margini laterali delle due cartilagini aritenoidi. Ha la funzione di avvicinare tra di loro le due cartilagini aritenoidi e la porzione cartilaginea della rima della glottide.

Dietro il muscolo aritenoido trasverso, a ricoprirlo, si trovano i due muscoli aritenoidi obliqui, ricoperti dalla mucosa faringea.

Originano dal processo muscolare dell'aritenoido, passano sulla faccia posteriore della cartilagine stessa ed entrano nella plica interaritenoidica e, incrociando il muscolo controlaterale, si inseriscono all'apice della cartilagine aritenoidica controlaterale.

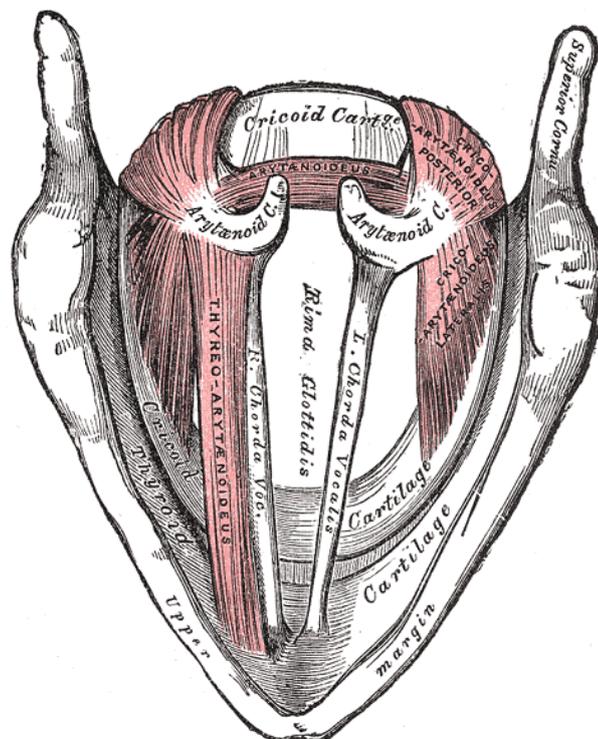


Figura 4. Illustrazione anatomica di dissezione sul piano glottico della laringe. Corde vocali e muscoli laringei.

Il muscolo ariepiglottico origina in parte dalla porzione alta del margine laterale della cartilagine aritenoidica ed in parte dal muscolo aritenoidico obliquo a livello della sua inserzione sull'apice cartilagineo.

Termina nella plica ariepiglottica e termina sul margine laterale dell'epiglottide avvicinando le pieghe ariepiglottiche sulla linea mediana e traendo in basso l'epiglottide, concorrendo quindi alla chiusura dell'adito laringeo.

Il muscolo cricotiroideo è caratterizzato da una forma a triangolo con l'apice tronco che si fissa sull'arco cricoideo e con una base che si fissa sulla porzione inferiore della faccia antero-laterale della laringe. Si suddivide in due fasci: uno verticale e denominato parte retta ed un fascio obliquo dall'avanti in dietro denominato parte obliqua.

È anche denominato muscolo tensore delle corde vocali perché è in grado sia di sollevare l'anello della cartilagine cricoide e di spingerne indietro la lamina con le sovrastanti cartilagini aritenoidi che di portare in avanti ed in basso la cartilagine tiroide.

Il muscolo cricoaritenideo posteriore è il principale muscolo ad azione respiratoria

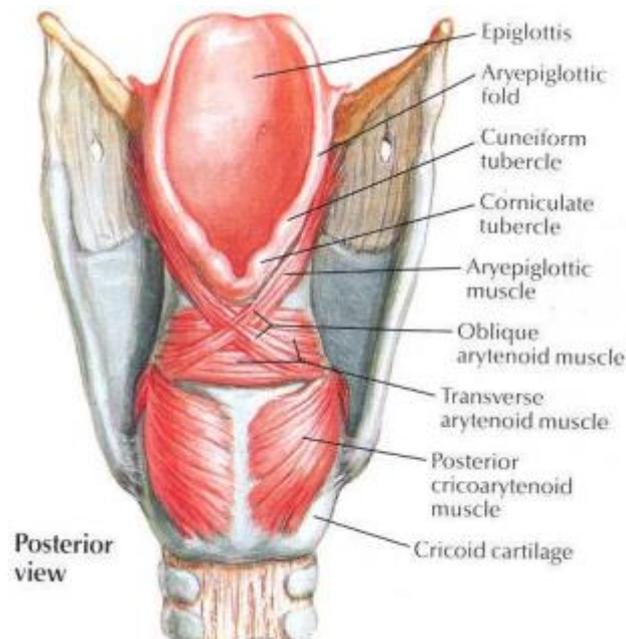


Figura 5. visione posteriore della muscolatura intrinseca della laringe

perché in grado di tendere in basso e medialmente i processi muscolari delle aritenoidi e di allontanare, conseguentemente, i processi vocali dilatando la rima glottidea.

Il muscolo cricoaritenideo posteriore è un muscolo di forma triangolare posto dietro alla cartilagine cricoide e al di sotto della mucosa faringea. Si porta dalla fossa della lamina della cartilagine cricoide fino al processo muscolare della cartilagine aritenoidica.

Il muscolo cricoaritenideo laterale è nuovamente un muscolo laringeo dalla forma triangolare e si tende dal margine superiore dell'arco cricoideo fino al processo muscolare dell'aritenoidica. Il muscolo cricoaritenideo laterale è il muscolo antagonista del muscolo cricoaritenideo posteriore ed ha quindi la funzionalità di costringere la rima glottica grazie all'avvicinamento delle corde vocali.

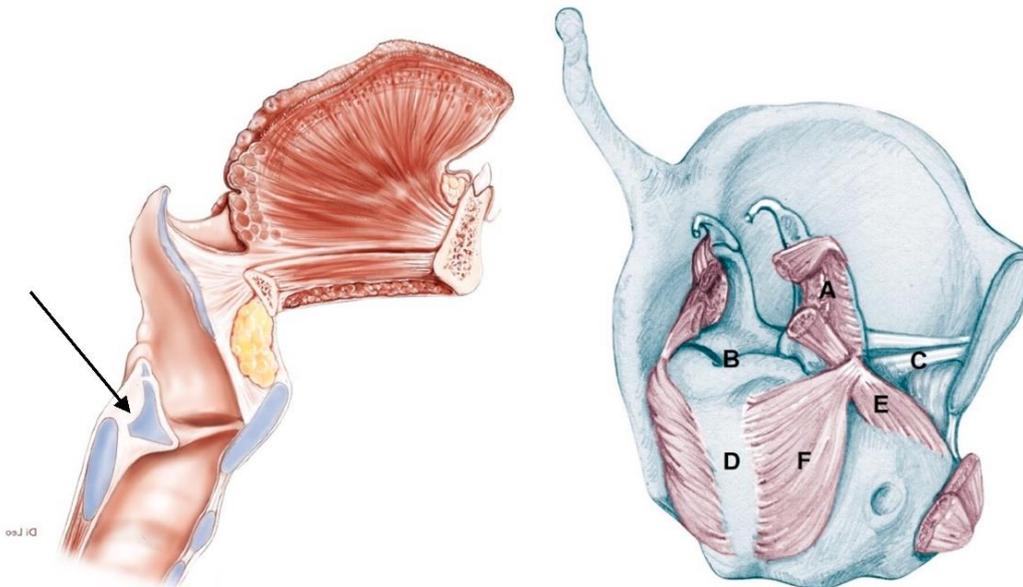


Figura 6. Visione generale della laringe (indicata dalla freccia) in piano sagittale (figura a sinistra). Visione sezionata dell'unità cricoaritenoidica (immagine a destra). (A) muscolo interaritenoidico (B) articolazione cricoaritenoidica (C) Muscolo Tiroaritenoidico (D) Lamina cricoidea (E) Muscolo cricoaritenoidico laterale (F) Muscolo cricoaritenoidico posteriore.

II

muscolo tiroaritenoidico prende inserzione sul margine laterale, fossa oblunga e processo vocale della cartilagine aritenoidica e si porta fino alla sua origine nella faccia posteriore della lamina tiroidea, in vicinanza dell'angolo. È ulteriormente suddivisibile in un fascio

laterale con inserzione dal margine laterale dell'aritenoido e in un fascio mediale con inserzione nella fossa oblunga e nel processo vocale della cartilagine aritenoido.

Il fascio mediale viene anche chiamato muscolo vocale per la sua capacità di aumentare la tensione della corda vocale tramite una contrazione isometrica: si tratta anch'esso di un muscolo fonatore.

Avendo esaminato le strutture fondamentali della laringe è possibile ora andarne ad analizzare la configurazione interna che è altrettanto importante per poterne comprendere al meglio le numerose funzionalità e l'elevata complessità.

Il rivestimento della configurazione interna della laringe è costituito dalla tonaca mucosa e sottomucosa: la tonaca mucosa è formata da un epitelio di rivestimento e da una lamina propria al di sotto della quale troviamo una tonaca sottomucosa che risulterà più evidente nella parte inferiore della laringe dove il condotto trapassa nella trachea.

L'epitelio laringeo è batiprismatico pluriseriato vibratile, con cellule caliciformi mucipare. Sui due labbri vocali ed in vicinanza dell'adito laringeo troveremo un epitelio pavimentoso composto dove è possibile trovare dei calici gustativi.

Di notevole importanza per l'eziopatogenesi del carcinoma a cellule squamose della laringe è la presenza dell'epitelio pavimentoso composto in corrispondenza dei labbri vocali: una regione sottoposta a continui insulti meccanici e che, grazie alla sua differente composizione epiteliale, sarà caratterizzata da una aumentata resistenza alle sollecitazioni e ad un colorito biancastro che le contraddistingue dalle corde vocali false. L'adito laringeo o apertura superiore della laringe è un'apertura a contorno ovale posto

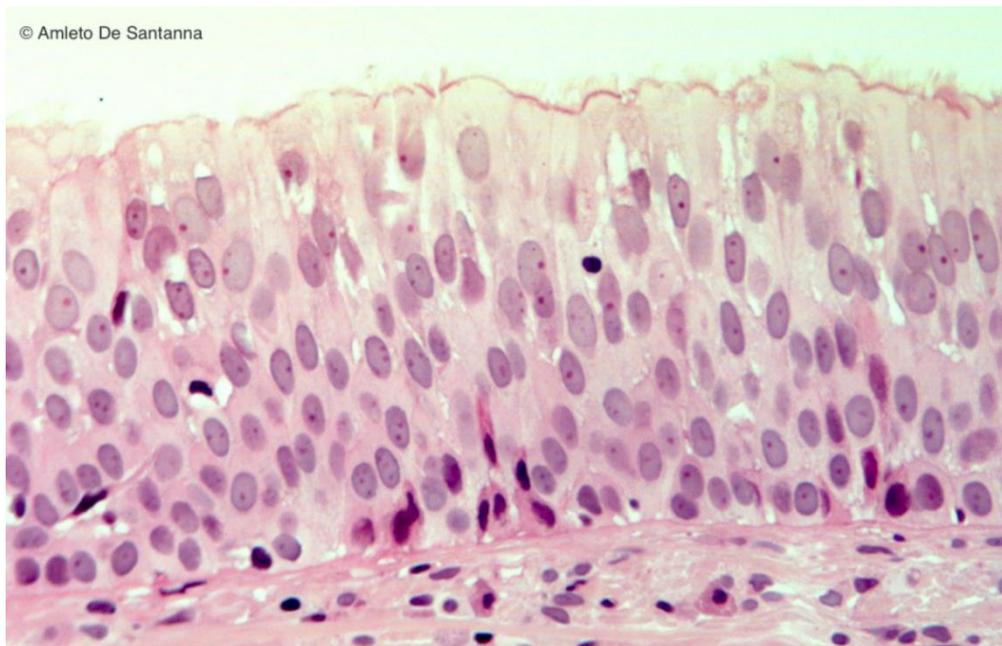


Figura 7. Preparato istologico di mucosa laringea in ematossilina-eosina

su di un piano inclinato antero-posteriormente verso il basso e caratterizzato da un'impressionante eterogeneità in quanto a dimensioni e forma in rapporto all'età, al sesso ed ai movimenti di fonazione, deglutizione e respirazione.

È delimitata latero posteriormente dalle pieghe ariepiglottiche e anteriormente dal margine libero della cartilagine epiglottide. Nel tratto posteriore delle pieghe ariepiglottiche si trovano i tubercoli cuneiformi e corniculati corrispondenti alle rispettive cartilagini e, a livello della loro conversione lungo la linea mediana, una fessura verticale denominata incisura interaritenoidea.

Attraverso l'incisura aritenoidea si ha la comunicazione tra la laringe e l'esofago e la laringofaringe permettendo il passaggio del muco che risale la trachea ma anche dei rigurgiti di succo gastrico dall'esofago. L'adito laringeo viene aperto dal ritorno elastico dell'epiglottide e dei legamenti ioepiglottico e glossoepiglottico che ne permettono il movimento una volta rilasciati i muscoli costrittori.

La cavità della laringe, compresa tra un piano passante il margine inferiore della cartilagine cricoide e l'adito laringeo, è suddivisa dalle corde vocali vere e corde vocali false in tre settori anatomici differenti: il segmento superiore sopraglottico, il segmento medio ed il segmento inferiore sottoglottico.

Il segmento superiore sopraglottico, o vestibolo laringeo, è compreso tra l'adito laringeo e la rima del vestibolo che si trova tra le corde vocali false. adito

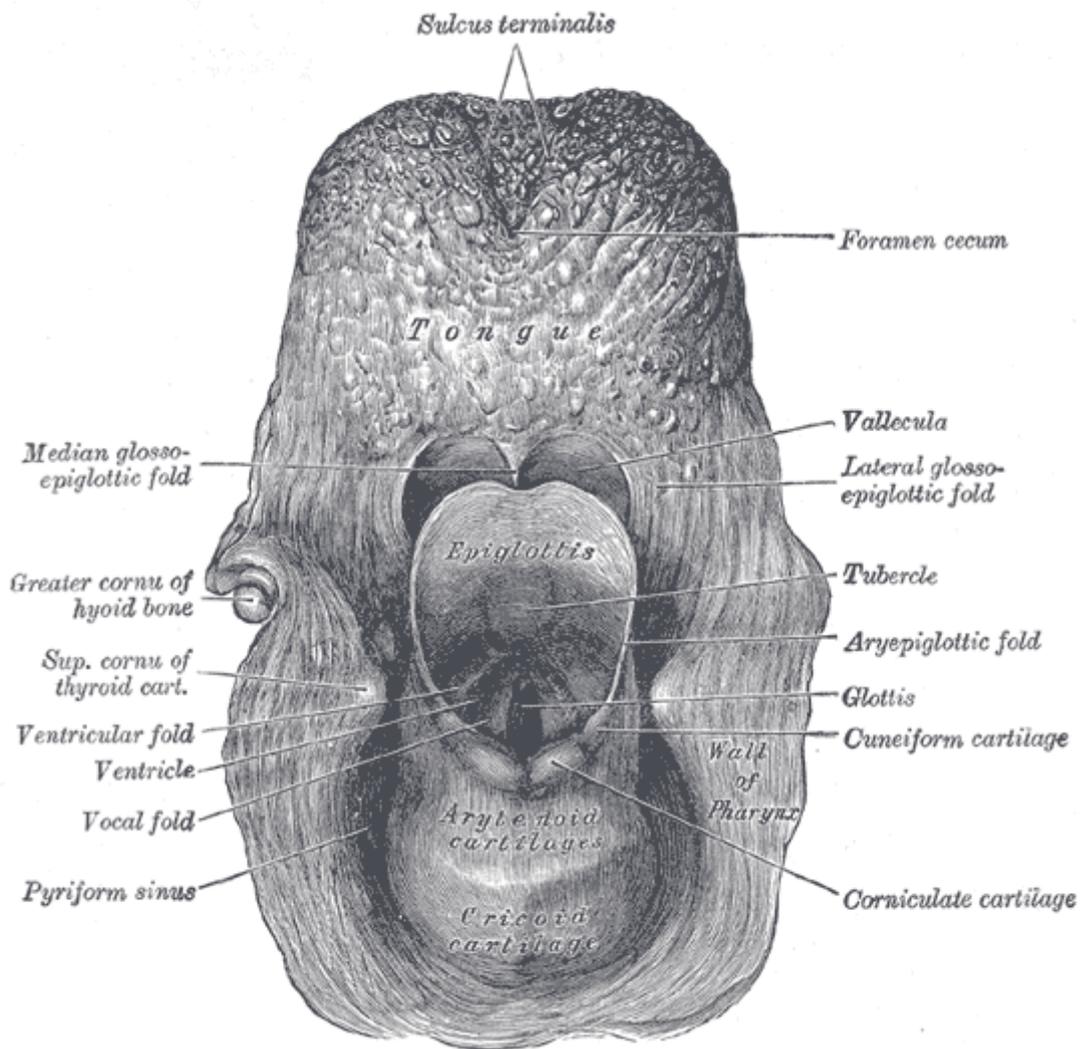


Figura 8. Visione posteriore dell'adito laringeo

Anteriormente è delimitata dalla faccia posteriore dell'epiglottide, lateralmente dalla faccia mediale delle pieghe ariepiglottiche e posteriormente dalla faccia anteriore della piega interaritenoidica.

Il segmento medio comprende la piega ventricolare con corrispettiva rima, la piega vocale con corrispettiva rima ed il ventricolo laringeo di Morgagni.

Le corde vocali false o pieghe ventricolari contengono all'interno del loro spessore il legamento ventricolare e le ghiandole laringee medie, si estendono dall'angolo rientrante della cartilagine tiroide fino ai tubercoli cuneiformi.

Le corde vocali vere si trovano al di sotto delle pieghe ventricolari e sono tese dal processo vocale delle cartilagini aritenoidi fino all'angolo diedro della cartilagine tiroide. Sono tanto sporgenti all'interno della cavità laringea da essere visibili attraverso l'orifizio laringeo e da essere suddivisibili in faccia superiore, mediale e laterale. La faccia superiore è orizzontale e delimita l'accesso al ventricolo laringeo, la faccia laterale è adesa alla parete laterale della laringe e la faccia mediale è rivolta in basso, verso il lume della laringe.

Il tratto anteriore delle corde vocali è definito tratto membranoso perché costituito dal legamento vocale e dal muscolo vocale, mentre il tratto posteriore è definito parte cartilaginea perché costituito dal processo vocale della cartilagine aritenoide.

La rima della glottide è il punto più ristretto della cavità laringea ed è costituito dal margine libero di ciascuna corda vocale. Ha forma triangolare con apice posto anteriormente e corrispondente all'angolo posteriore della cartilagine tiroide e base posteriore tesa tra le due cartilagini aritenoidi. Ampiezza e forma della rima della glottide variano moltissimo a seconda delle caratteristiche dell'individuo stesso, del suo sesso e delle diverse fasi della respirazione e fonazione.

Il ventricolo laringeo è posto in comunicazione con il segmento laringeo medio tramite una fessura ellittica allungata antero-posteriormente e delimitata superiormente dalla faccia inferiore della piega ventricolare ed inferiormente dalla faccia superiore della corda vocale. Supero-anteriormente si trova l'appendice del ventricolo: un diverticolo

posto tra il muscolo tiroaritenideo e la lamina tiroidea, all'esterno, e il legamento ariepiglottico, all'interno.

Il segmento inferiore, denominato anche sottoglottico, è posto tra un piano passante per il margine inferiore della cartilagine cricoide e la glottide. È anteriormente delimitato dalla faccia interna dell'arco cricoideo, dal legamento cricotiroideo e dalla faccia interna della cartilagine tiroide, lateralmente dal cono elastico e posteriormente dalla lamina cricoidea.

Lo spazio paraglottico, ulteriormente suddivisibile in inferiore e superiore, è una regione ricca di tessuto adiposo, vasi e nervi. È delimitata lateralmente dalla cartilagine tiroide mentre superiomedialmente è, nella maggior parte dei casi, in continuo con lo spazio preepiglottico e raramente separato da un cospicuo setto di fibre di collagene. Inferomedialmente lo spazio paraglottico è racchiuso dal cono elastico. Le estensioni anteroinferiori dello spazio paraglottico superiore escono al di fuori della laringe passando sotto al margine inferiore della cartilagine tiroide. Il tessuto adiposo dello spazio paraglottico si estende posteriormente tra i muscoli laringei intrinseci e in direzione dell'articolazione cricoartenoidea. Posteriormente è delimitato dalla mucosa del seno piriforme. Piccole proiezioni del tessuto adiposo dello spazio paraglottico si andranno ad insinuare tra le fibre del muscolo tiroaritenideo.⁴ Lo spazio paraglottico inferiore viene anche denominato "spazio tricocricoaritenideo".

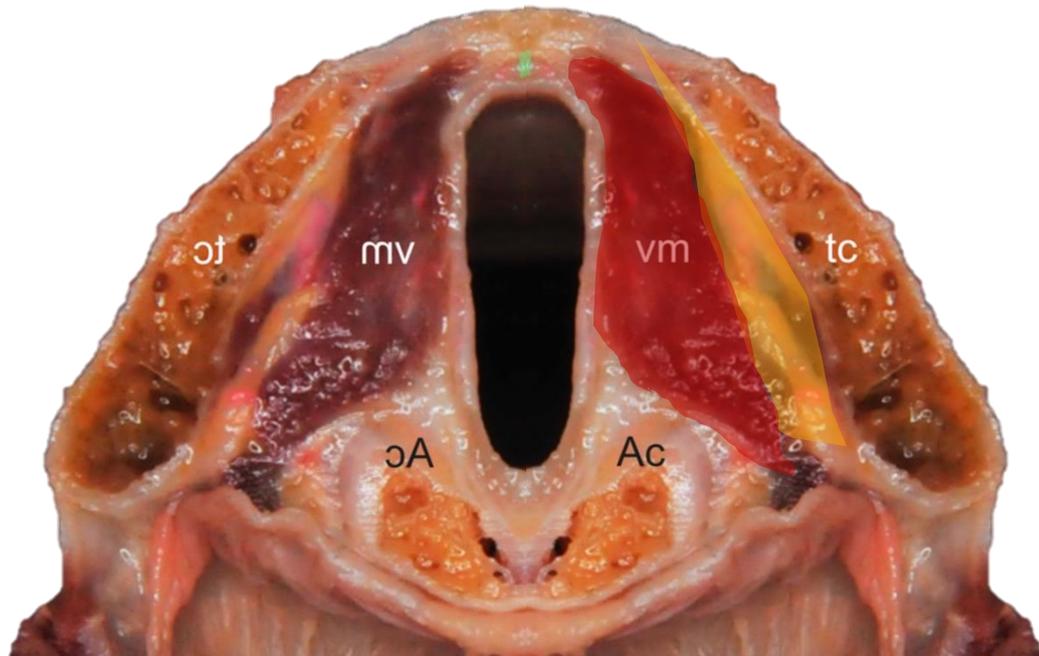


Figura 9. Preparato anatomico di laringe: sezione trasversale del piano glottico. In giallo lo spazio paraglottico destro ed in rosso la vera corda vocale destra

La cavità laringea passerà dall'essere una cavità fortemente appiattita lungo il piano sagittale ad essere gradualmente più cilindrica raggiungendo il segmento inferiore.

L'innervazione della laringe è opera delle diramazioni del nervo vago (X) e si può suddividere in due rami per lato: i rami motori inferiori e i rami sensitivi e motori superiori.

I nervi laringei inferiori, chiamati anche nervi laringei ricorrenti, sono dotati di un decorso che li rende unici nel nostro organismo: seguono un percorso ricorrente ovvero seguono una direzione opposta rispetto al nervo da cui dipartono e sono asimmetrici nel loro decorso; infatti, il nervo laringeo ricorrente di destra andrà a circondare l'arteria succlavia, mentre il suo omonimo di sinistra circonda l'arco aortico.

Sono nervi prevalentemente motori e responsabili della fonazione grazie all'innervazione di tutti i muscoli laringei intrinseci tranne che il muscolo cricotiroideo che verrà innervato dal nervo laringeo superiore.

Il nervo laringeo inferiore, per via del suo decorso anatomico, è particolarmente a rischio di lesione o di recisione durante gli interventi chirurgici alla laringe. Una sua sfortunata lesione unilaterale andrà a implicare solo un abbassamento della voce grazie al compenso controlaterale della muscolatura laringea intrinseca e al muscolo cricotiroideo omolaterale, mentre una lesione bilaterale porterà ad una perdita completa della fonazione.

I nervi laringei superiori hanno la funzione di tendere le corde vocali grazie alla loro azione sul muscolo cricotiroideo e di garantire, grazie alle fibre ed ai recettori sensitivi, la sensibilità della laringe provocando il riflesso tussigeno in caso di stimolazione.

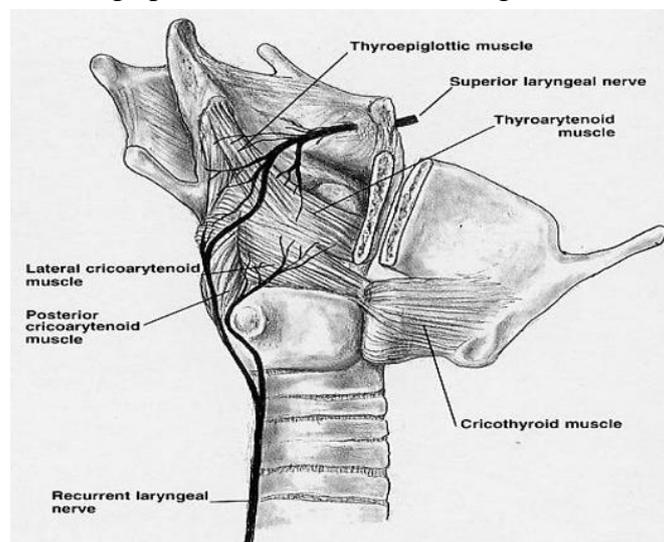


Figura 10. Raffigurazione di dissezione laringea in proiezione laterale ed innervazione laringea.⁹⁷

La vascolarizzazione arteriosa della laringe è nuovamente suddivisa in una porzione superiore ed una inferiore: l'arteria tiroidea superiore, ramificazione dell'arteria carotide esterna, andrà ad irrorarne la porzione superiore grazie alle sue diramazioni in arteria cricoidea e arteria laringea superiore.

L'irrorazione del distretto inferiore sarà invece responsabilità dell'arteria laringea inferiore, ramo dell'arteria tiroidea inferiore che, a sua volta, origina dal tronco tireocervicale, una breve e grossa arteria che origina dalla prima porzione dell'arteria succlavia.

Il drenaggio venoso è invece prerogativa delle vene tiroidee superiori che vanno ad affluire alla vena giugulare interna e delle vene tiroidee inferiori che andranno a riversarsi nelle vene omonime.⁵

La sola anatomia della laringe non è sufficiente per discutere approfonditamente del carcinoma laringeo, risulta di conseguenza fondamentale parlare delle principali sedi di metastasi linfonodale che sono alla base della comprensione della stadiazione, terapia e prognosi della neoplasia.

La stadiazione dei linfonodi che viene esposta di seguito ricalca la revisione del 2008 della classificazione secondo Robbins del 2002.

La catena linfonodale laterocervicale si suddivide in VII diversi livelli per lato che, in alcuni casi, sono ulteriormente suddivisibili in due sottolivelli.

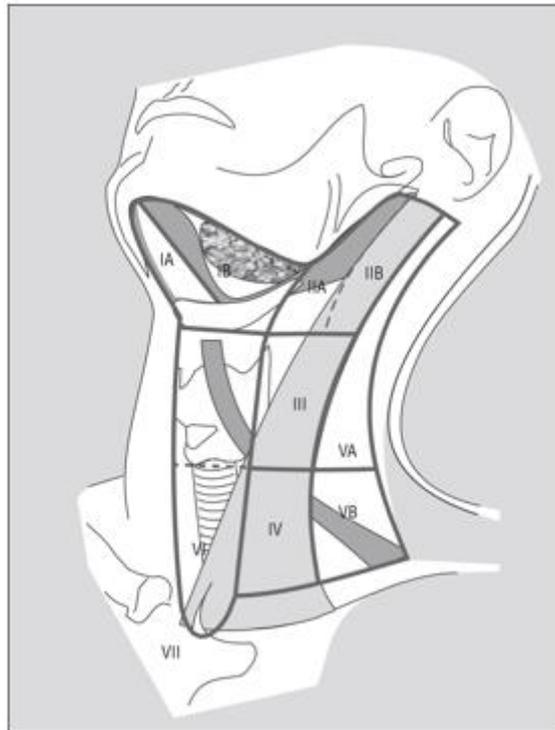


Figura 11. Schema rappresentante i livelli linfonodali del collo

Il I livello linfonodale laterocervicale contiene al suo interno i linfonodi sottomentonieri (IA) ed i linfonodi della loggia sottomandibolare (IB).

I linfonodi sottomentonieri (IA) sono delimitati inferiormente dall'osso ioide, cranialmente dalla sinfisi mentoniera e lateralmente dal ventre anteriore del muscolo digastrico. Drenano il pavimento della bocca, il labbro inferiore, la porzione anteriore della lingua, la ghiandola sottolinguale e gli alveoli dentali mandibolari anteriori.

I linfonodi sottomandibolari (IB) sono invece posti sotto il corpo mandibolare, sopra all'osso ioide, posteriormente al ventre anteriore del muscolo digastrico ed anteriormente ad un piano passante per il polo posteriore della ghiandola sottomandibolare. Drenano i territori della cavità orale, la porzione anteriore delle cavità nasali e la ghiandola sottomandibolare.

Il II livello è delimitato superiormente dalla base cranica, inferiormente da una linea orizzontale passante per il margine inferiore dell'osso ioide, lateralmente dal margine laterale del muscolo sternocleidomastoideo e anteriormente dal livello IB.

Analogamente al I livello dei linfonodi laterocervicali, anche il II livello si può ulteriormente suddividere in due distinti gruppi che, in questo caso, sono separati dal nervo accessorio spinale (XI).

I linfonodi del II livello drenano i territori delle cavità orale e facciale, della orofaringe, della rinofaringe, della ipofaringe, della laringe e delle ghiandole parotidi.

Il III livello dei linfonodi laterocervicali è il livello giugulare intermedio che è delimitato dai due piani orizzontali passanti per il margine inferiore dell'osso ioide e della cartilagine cricoide e dai margini laterali dei muscoli sternocleidomastoidei e sternoioideo.

Provvedono al drenaggio della cavità orale, della rinofaringe, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe.

Il IV livello dei linfonodi laterocervicale è anche denominato giugulare inferiore per via della sua estensione: dal piano orizzontale passante per il margine inferiore della cartilagine cricoide alla clavicola, delimitato anteriormente dal muscolo sternoioideo e lateralmente dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Si occupa di drenare i territori dell'ipofaringe, laringe, tiroide ed esofago cervicale.

I linfonodi laterocervicali del V livello, denominati anche linfonodi del triangolo posteriore, sono ulteriormente suddivisibili nei livelli VA e VB dal piano orizzontale

passante per il margine inferiore della cartilagine cricoide. Il V livello è anteriormente delimitato dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo, posteriormente dal margine anteriore del muscolo trapezio, inferiormente dal margine superiore della clavicola e superiormente dall'angolo acuto formato dalla convergenza dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo.

Le vie linfatiche che confluiscono nei linfonodi del triangolo posteriore si occupano di drenare la faringe, la parotide, il cuoio capelluto ed il collo tramite il passaggio delle stazioni retroauricolare ed occipitale.

I linfonodi laterocervicali del VI livello, denominati anche linfonodi del compartimento anteriore, si estendono in una regione delimitata superiormente da un piano passante per il margine inferiore dell'osso ioide, lateralmente dai tratti comuni delle due arterie carotidi e inferiormente dalla fossetta soprasternale. Drenano i territori della ghiandola tiroide, della glottide e dell'ipoglottide, dell'apice dei seni piriformi e del tratto cervicale dell'esofago.

I linfonodi laterocervicali del VII livello, denominati anche linfonodi mediastinici superiori, sono da considerare come la continuazione della catena dei linfonodi paratracheali che inizia dalla fossetta soprasternale per terminare su di un piano orizzontale passante per l'arteria omonima. ^{6,7}

1b EPIDEMIOLOGIA CARCINOMI DELLA LARINGE

Secondo la World Health Organization il cancro è la prima o la seconda causa di morte dopo i 70 anni in 112 paesi su di un totale di 183 e la terza o quarta causa di decesso in altre 23 nazioni.⁸

L'incidenza del cancro sulla mortalità della popolazione globale è un dato in costante mutazione e, secondo le ultime stime della World Health Organization, di sempre maggior rilevanza e di conseguenza risulta possibile osservare un calo in percentuale tra le altre principali cause di morte, come ictus e malattie coronariche acute. Si stima che, per via dell'aumento della popolazione globale e del corrispettivo invecchiamento, nel 2040 si osserverà un totale di 28,4 milioni di nuove diagnosi di tumore all'anno corrispondenti ad un aumento del 47% rispetto al 2020.

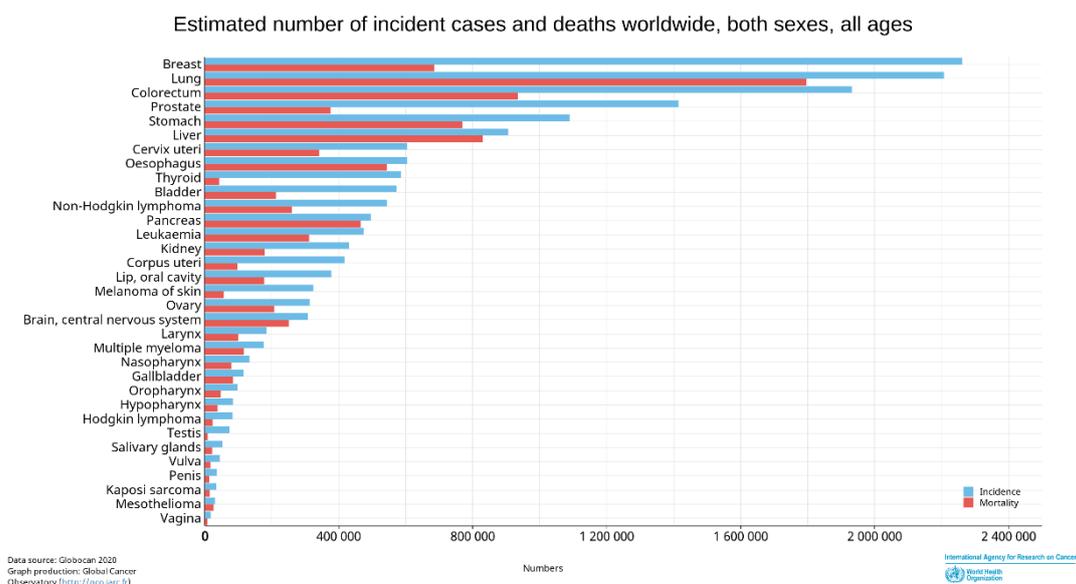


Figura 12. Grafico a barre: stime d'incidenza e di morti globali per entrambi i sessi e per tutte le età.

Il tasso italiano di nuove incidenze di tumore laringeo, standardizzato per età, è pari a 2,3 ogni 100.000 abitanti; questo valore è ottenuto sommando i tassi calcolati per ogni specifico gruppo di ogni età su una popolazione di struttura standard e permette di confrontare meglio paesi demograficamente differenti tra di loro.

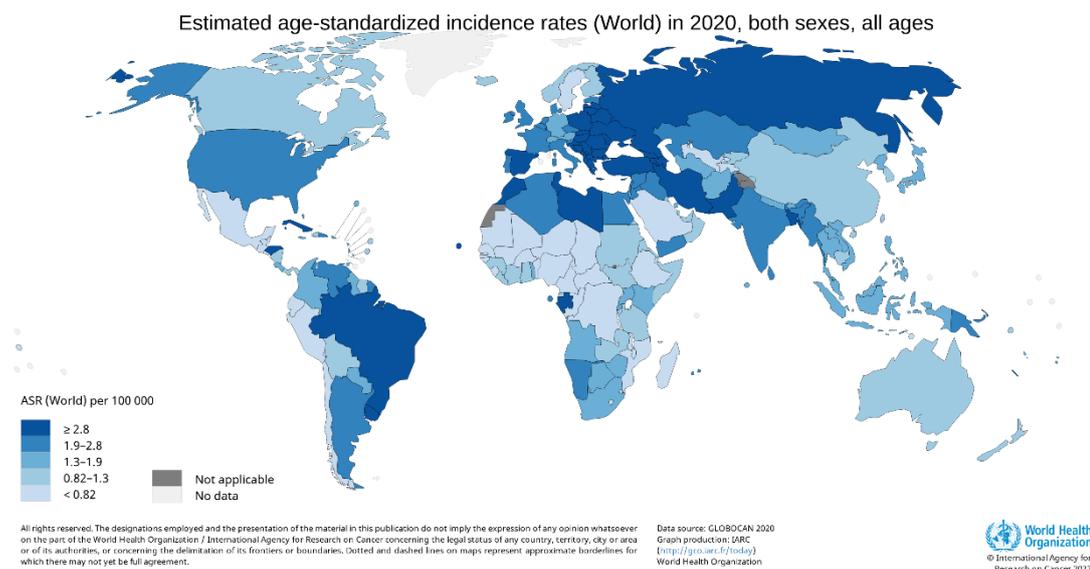


Figura 13. Mappa geografica che rappresenta per ogni nazione il tasso d’incidenza del carcinoma laringeo standardizzato per età. Per valutare l’epidemiologia globale del cancro verranno usati i dati forniti nel 2020 dalla GLOBOCAN^{9,10} e dal testo “Cancer Incidence in Five Continents Volume XI”¹¹. La pandemia da SARS-CoV-2 attualmente in corso ha infatti portato ad un calo senza precedenti del numero di servizi di screening oncologici che, molto probabilmente, andrà ad impattare nel lungo periodo sulla morbilità e sulla mortalità correlate alle neoplasie maligne.¹²

A livello mondiale, sempre secondo quanto riportato dal GLOBOCAN 2020, i nuovi casi di tumore maligno della laringe sono un totale di 184.615 e corrispondono all’1%

del totale delle nuove diagnosi di cancro. Il numero globale di decessi annuali per carcinoma laringeo corrisponde sempre al singolo percentile per un totale di 99.840 casi. In Italia sono state registrate 3.229 nuove diagnosi di neoplasia maligna della laringe corrispondenti a circa l'8‰ del totale di diagnosi di neoplasia maligna e un totale di 1.459 decessi.

Analizzando i grafici di incidenza del carcinoma laringeo ogni 100.000 individui di età specifica del carcinoma laringeo nei 5 continenti, si può osservare come la neoplasia sia relativamente infrequente nelle prime due decadi di vita per poi aumentare velocemente il tasso d'incidenza, raggiungere un picco nella tarda età adulta ed infine un plateau o leggero calo negli anziani. I dati relativi all'Italia sono particolarmente degni di nota poiché risulta essere la prima nazione per incidenza della neoplasia nella popolazione anziana di sesso maschile.

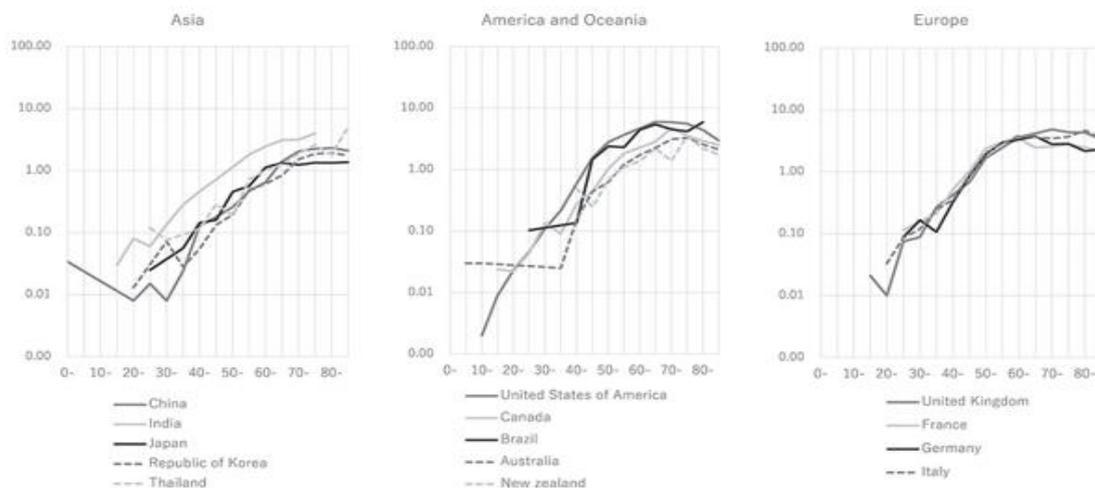


Figura 14 Grafico a linee: incidenza d'età specifica del carcinoma laringeo ogni 100000 individui maschi, suddiviso per continenti e nazioni.

I due differenti gruppi di grafici, separati per sesso, mostrano come il pattern dei diversi sessi sia essenzialmente molto simile se non per i tassi d'incidenza più bassi nella popolazione di sesso femminile.¹³

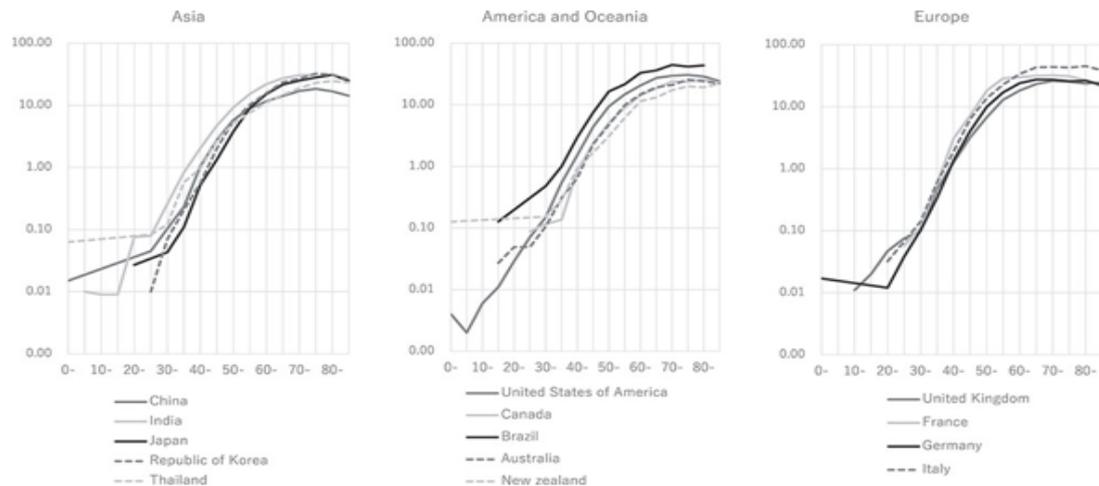


Figura 15. Grafico a linee: incidenza d'età specifica del carcinoma laringeo ogni 100000 individui maschi, suddiviso per continenti e nazioni.

Il carcinoma laringeo è una neoplasia maligna che colpisce prevalentemente i soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile; dall'analisi dei dati forniti da GLOBOCAN 2020, infatti, si rileva globalmente una netta maggioranza di nuovi casi nella popolazione maschile, pari a 160.265 rispetto ai 24.350 nuovi casi riscontrati nella popolazione femminile.

Anche in Italia possiamo evidenziare una maggiore incidenza del carcinoma laringeo nella popolazione maschile con un totale di 2.774 nuove diagnosi contro un totale di 455 nuovi casi nella popolazione femminile.

Il carcinoma laringeo è la seconda neoplasia delle vie aeree dopo il carcinoma polmonare e, come precedentemente visto, è più frequentemente riscontrato nella popolazione maschile rispetto a quella femminile. La causa è presumibilmente ascrivibile ad un maggior consumo di alcool e tabacco, i due principali fattori di rischio

per la neoplasia. Recentemente è stato riscontrato un importante aumento nel tabagismo tra le donne che ha conseguentemente portato ad un innalzamento di nuove diagnosi.

I fattori di rischio per il carcinoma laringeo sono multipli e si possono prevalentemente classificare in voluttuari come il tabagismo e l'abuso di alcool, in etnici poiché più frequenti nei soggetti afroamericani ed ambientali per esposizione prolungata ad oncogeni.

È importante porre in luce come gli individui di etnia afroamericana siano soggetti ad un tasso di incidenza più elevato, soprattutto in giovane età, e ad una maggior mortalità rispetto alla popolazione caucasica americana. Le motivazioni sono ancora sconosciute ma si sospettano essere una complessa interazione di fattori genetici e biologici, un differente accesso alla sanità pubblica, una differente incidenza di comorbidità, l'esposizione a fattori di rischio, la dieta e fattori culturali.^{14,15}

Dal 2010 al 2019 il numero di nuove diagnosi di carcinoma laringeo è salito del 24,7%. Similmente ai carcinomi polmonari, tracheali e bronchiali si è visto un calo dei dati standardizzati per età di incidenza, morte e valori DALY a livello globale ma con un piccolo e statisticamente insignificante aumento nell'Asia dell'Est, Sud-Est, Nord Africa e Medio Oriente.¹⁶

Il fumo, come precedentemente enunciato, è uno dei fattori di rischio principali che comporta un aumento del rischio di 10-15 volte fino ad un massimo di circa 30 volte nei forti fumatori. L'utilizzo del filtro e delle miscele di tabacco biondo generano un minor rischio di insorgenza neoplastica rispetto a quello generato dal consumo di tabacco nero, sigari, sigarette bidi e del tabacco riscaldato non bruciato. La letteratura scientifica

mostra una correlazione dose-risposta tra l'intensità e la durata del tabagismo con il rischio di insorgenza del carcinoma, soprattutto ad insorgenza glottica.

Sono necessari approssimativamente 15 anni di astinenza dal fumo per incorrere nello stesso rischio oncologico di un non fumatore.¹⁷

Il consumo di alcool è il fattore di rischio più rilevante dopo quello del fumo; è infatti dimostrato che esiste una correlazione dose-risposta tra l'assunzione di alcool e l'insorgenza del cancro laringeo. L'alcool risulta avere anche un'importante sinergia, insieme al consumo di tabacco, nell'aumentare il rischio d'insorgenza del carcinoma laringeo.^{18,19}

L'esposizione ad alcuni fattori ambientali quali l'asbesto, gli idrocarburi policiclici aromatici e le polveri dell'industria tessile si pensa possa aumentare il rischio d'insorgenza del carcinoma squamocellulare laringeo.^{20,21}

Anche la dieta ha un ruolo importante in quanto fattore di rischio: la consumazione di carni rosse è in grado di aumentare l'incidenza del carcinoma laringeo.²²

Il ruolo del reflusso laringofaringeo sull'insorgenza del carcinoma laringeo è ancora da approfondire.²³

Recenti metanalisi e revisioni sistematiche mostrano una forte correlazione tra la malattia da reflusso gastroesofageo e le lesioni laringee maligne.^{24,25}

Il Papilloma virus umano, soprattutto nella variante HPV16, è fortemente associato ai tumori testa collo, tra cui anche il carcinoma laringeo di cui; secondo un recente studio sarebbe responsabile del 3,5% dei casi.²⁶ Contrariamente a quanto accade nelle altre neoplasie testa collo, recenti studi dimostrano come L'HPV non vada ad inficiare la sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma laringeo.²⁷

L'impatto stimato dell'utilizzo del vaccino nonavalente per HPV sulla riduzione del numero di neoplasie laringee è pari a 2,7%.

I casi di HPV associati a carcinoma laringeo sono ancora numericamente troppo scarsi per fornire solide basi scientifiche e, di conseguenza, queste stime hanno una affidabilità relativa.²⁸

È evidente che, mentre continuano a comparire nuove evidenze scientifiche in merito a nuovi fattori di rischio e nuove metodiche di prevenzione primaria, la maggior parte dei carcinomi laringei potrebbe essere prevenuta tramite l'eliminazione del tabagismo, la riduzione dell'assunzione di bevande alcoliche e anche con l'aiuto addizionale dell'adozione di una dieta equilibrata, ricca di frutta e verdura.²⁹

1c STADIAZIONE SCC LARINGE

La stadiazione di una neoplasia maligna è un fattore di cruciale importanza per la valutazione della scelta terapeutica, per effettuare una prognosi, per valutare i risultati del trattamento e per facilitare lo scambio di informazioni tra i centri di cura.

Il sistema di stadiazione maggiormente utilizzato per le neoplasie solide è quello della classificazione TNM che si avvale di numerosi parametri di cui i tre cardinali sono relativi al tumore. Il parametro "T" (tumor) descrive la grandezza ed estensione del tumore solido, il parametro "N" (nodes) esprime l'interessamento dei linfonodi locoregionali ed infine il parametro "M" (metastasis) indica la presenza o meno di metastasi. Ogni singolo parametro è diviso in ulteriori sottocategorie che permettono di definire la stadiazione.

Specificatamente al carcinoma laringeo primario viene utilizzata l'VIII edizione della stadiazione aggiornata dalla "American Joint Committee on Cancer" presente nelle linee guida NCCN dei tumori testa e collo^{30,31} che valuta parametri come il numero dei sottositi coinvolti, la motilità delle corde vocali, l'estensione extranodale, la presenza di metastasi e l'invasione della cartilagine cricoide o tiroide.

Uno dei parametri più importanti e precedentemente non citato poiché non inerentemente correlato alle caratteristiche proprie del tumore, è quello del periodo temporale in cui avviene la classificazione: fondamentale per poter classificare la stadiazione TNM in stadiazione clinica, patologica, post-terapia o post-terapia neoadiuvante, recidiva e autopsia.

Con la classificazione clinica TNM, che si identifica tramite il prefisso "c", si intendono tutti i casi in cui la stadiazione del cancro avviene prima dell'inizio della terapia. I dati per eseguire una classificazione TNM clinica vengono raccolti tramite i parametri anatomici, quali T, N e M tramite approccio chirurgico come l'esecuzione di una biopsia e tramite l'esecuzione di un esame obiettivo ed esami strumentali.

La classificazione patologica TNM, indicata con il prefisso "p", viene effettuata nei pazienti che sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico e prevede l'utilizzo dei parametri intraoperatori raccolti dal chirurgo e del risultato delle informazioni ottenute dall'anatomopatologo in seguito all'analisi dell'esame istologico.

La classificazione post-terapia o post-terapia neoadiuvante è invece indirizzata a valutare le variazioni della lesione in seguito alla terapia. Si distingue ulteriormente in

stadiazione post-terapia clinica e patologica: la prima si identifica grazie al prefisso “yc” e si deve obbligatoriamente valutare dopo la terapia sistemica, la radioterapia o la terapia neoadiuvante ma comunque prima della terapia chirurgica; la seconda si identifica con il prefisso “yp” e richiede una valutazione della terapia neoadiuvante in seguito ad un intervento chirurgico programmato.

La classificazione TNM di una recidiva viene invece indicata con il prefisso “r” ed anche in questo caso, se si hanno a disposizione i dati istologici, si utilizza il prefisso “rp”.

Esiste infine la classificazione TNM autoptica che prevede, per l'appunto, esecuzione di un esame autoptico per stadiare la neoplasia.

La stadiazione dell’VIII edizione del “TNM Staging System for the Larynx”³⁰ aggiornata dalla American Joint Committee on Cancer si avvale, nel carcinoma squamoso laringeo, anche della valutazione del “grading” o “grado istologico”.

Il grading rappresenta una misura del grado di differenziazione cellulare di un tumore che viene indicata con la lettera “G” seguita da un numero, compreso tra uno e quattro, che ne indica lo stadio di differenziazione cellulare.

Il primo grado “G1” indica un tumore ben differenziato.

Il secondo grado “G2” indica un tumore moderatamente differenziato.

Il terzo grado “G3” indica un tumore scarsamente differenziato.

Il quarto grado “G4” indica un tumore indifferenziato.

L'american Joint Committee on Cancer Staging ha suddiviso ulteriormente il parametro "T" per il carcinoma Laringeo a seconda dell'origine sopraglottica, glottica o sottoglottica del carcinoma.

TX e Tis sono gli unici due parametri trasversali alle tre diverse sedi d'origine del carcinoma laringeo.

TX indica un tumore primario non valutabile demandando la valutazione ad un ulteriore esame diagnostico.

Tis indica un carcinoma in situ: una forma grave di displasia che non ha ancora invaso la membrana basale e, di conseguenza, non ancora invasivo per definizione.

Nel carcinoma sopraglottico T1 indica una neoplasia limitata ad un singolo sottosito della sopraglottide con una motilità delle corde vocali conservata.

T2 indica una neoplasia che ha invaso la mucosa di più di un sottosito adiacente della glottide, della sopraglottide o della regione sovrastante alla sopraglottide (come la mucosa alla base della lingua, la vallecchia o le pareti mediali dei seni piriformi) senza aver causato fissità laringea.

La stadiazione T3 può essere determinata, da un carcinoma limitato alla laringe associato a fissità delle corde vocali o da una neoplasia maligna che abbia invaso almeno una tra le seguenti regioni anatomiche: l'area post-cricoidea, lo spazio preepiglottico, lo spazio paraglottico e la corticale interna della cartilagine tiroide.

La stadiazione T4 denota una neoplasia moderatamente avanzata (T4a) o molto avanzata (T4b).

T4a corrisponde ad un carcinoma localmente avanzato che si estende oltre la corticale esterna della cartilagine tiroide e/o invade i tessuti al di fuori della laringe come la trachea, i tessuti molli del collo, l'esofago e la ghiandola tiroide.

T4b corrisponde ad un carcinoma molto avanzato che ha invaso lo spazio prevertebrale, l'arteria carotide o le strutture mediastiniche.

Nel carcinoma glottico, T1 corrisponde ad una neoplasia limitata alle corde vocali che può essere localizzata anche alla commissura anteriore o alla commissura posteriore ma senza andare ad alterarne la motilità. La classificazione T1 è ulteriormente suddivisibile in due sotto classificazioni che distinguono i carcinomi limitati ad una sola corda vocale (T1a) o ad entrambe le corde vocali (T1b).

T2 indica un carcinoma che si estende al territorio sovraglottico o sottoglottico e/o che determina un'alterazione della motilità delle corde vocali.

T3 indica una neoplasia limitata alla laringe associata a fissità delle corde vocali e/o che invade lo spazio paraglottico e/o la corticale interna della cartilagine tiroidea.

T4a indica una neoplasia moderatamente avanzata localmente che si estende oltre la corticale esterna della cartilagine tiroide e/o i tessuti extra laringei come la trachea, la cartilagine cricoide, i tessuti molli del collo, la trachea, la cartilagine tiroide o l'esofago.

T4b indica una neoplasia molto avanzata localmente e designa una neoplasia che interessa lo spazio prevertebrale, l'arteria carotide o le strutture mediastiniche.

Nella classificazione del carcinoma sottoglottico, T1 rappresenta un tumore limitato alla sottoglottide.

T2 definisce un carcinoma esteso alle corde vocali con o senza alterarne la motilità.

T3 identifica una neoplasia limitata alla laringe con fissità delle corde vocali e/o che interessa la corticale interna della cartilagine tiroide

T4a indica una neoplasia moderatamente avanzata localmente e che coinvolge la cartilagine cricoide o la cartilagine tiroide e/o i tessuti extra laringei come la trachea, i tessuti molli del collo, la ghiandola tiroide e l'esofago.

T4b indica una neoplasia molto avanzata localmente e quindi un carcinoma che invade lo spazio prevertebrale, l'arteria carotide o le strutture mediastiniche.

Il secondo parametro cardinale è quello dell'interessamento linfonodale che si avvale di un fattore prognostico fondamentale come la presenza o meno di estensione extra nodale, abbreviabile dall'acronimo ENE.

L'ENE è un argomento ancora molto controverso per via dell'assenza di una definizione standardizzata di estensione extra nodale; la descrizione più semplice ed utilizzata è quella di invasione tumorale del linfonodo con infiltrazione della capsula linfonodale.

L'estensione extra nodale è, secondo l'HNSCC staging in the Union for International Cancer Control 8th edition TNM classification manual del 2017 un aspetto molto importante per la prognosi del carcinoma laringeo tranne che nei casi associati ad infezione da HPV/p16+ dove non è stata dimostrata una significativa rilevanza dell'ENE nella prognosi^{32,33} tranne che per i pazienti con le forme più gravi di estensione extranodale fino alle metastasi del tessuto molle.³⁴

La presenza di estensione extranodale nei linfonodi testa e collo è associata ad un maggiore tasso di ricorrenza locoregionale ma anche di sopravvivenza.³⁵⁻³⁸

Il 25%-50% dei pazienti alla diagnosi si presenta già con metastasi linfonodali e questo numero dipende principalmente dal valore del parametro T e dalla localizzazione della

neoplasia. Le corde vocali vere sono la regione anatomica con la minor densità di drenaggio linfatico sub epiteliale³⁹ e, di conseguenza, le neoplasie confinate solamente all'interno di queste si presentano raramente con metastasi linfonodali.^{40,41}

Secondo le linee guida della NCCN³¹ il parametro N prevede un diverso sistema di classificazione a seconda del parametro di tempo suddividendolo ulteriormente in stadiazione clinica e patologica.

NX, N0 e N1 sono condivisi tra la stadiazione clinica e quella patologica: NX indica l'impossibilità a valutare un eventuale coinvolgimento linfonodale, N0 denota l'assenza di interessamento linfonodale e N1 la presenza di una singola metastasi ipsilaterale alla lesione, ENE (-) e il cui diametro maggiore sia inferiore a 3cm.

cN2a raggruppa i casi con metastasi singola in nodo ipsilaterale ENE (-) e di diametro maggiore compreso tra 3 e 6cm.

cN2b è riferito alle metastasi linfonodali ipsilaterali multiple, ENE (-) e sempre di diametro massimo inferiore a 6cm.

cN2c per le metastasi in linfonodi ipsilaterali o bilaterali, ENE (-) e di diametro massimo inferiore a 6cm.

cN3a è riferito alle metastasi linfonodali in singolo linfonodo, ENE (-) ma di diametro maggiore superiore a 6cm.

cN3b è invece riferito a qualsiasi metastasi linfonodale con ENE (+).

pN2a indica una singola metastasi linfonodale ipsilaterale inferiore di 3 cm di diametro maggiore ed ENE (+) oppure una singola metastasi linfonodale ipsilaterale di diametro maggiore compreso tra 3cm e 6cm che sia ENE (-).

pN2b indica invece metastasi linfonodali multiple ipsilaterali, ENE (-) e di diametro maggiore non superiore a 6cm.

pN2c indica invece metastasi linfonodali ipsilaterali o bilaterali, ENE (-) e di diametro massimo inferiore di 6cm.

pN3a indica metastasi linfonodale ad un singolo linfonodo di diametro maggiore superiore a 6cm e ENE (-).

pN3b indica la presenza di una singola metastasi linfonodale ipsilaterale, ENE (+) e di diametro massimo maggiore di 3cm oppure la presenza di multipli linfonodi ipsilaterali, controlaterali o bilaterali che siano ENE (+) oppure la presenza di un singolo linfonodo controlaterale che sia ENE (+) e di qualsiasi dimensione.

Il terzo ed ultimo parametro cardinale è quello che descrive le metastasi a distanza: il parametro “M” che verrà indicato come M0 in caso di assenza di metastasi a distanza e M1 in caso di presenza.

Il grado di stadiazione di un tumore è un parametro ulteriore che valuta i tre parametri cardinali e li raggruppa in sette livelli per comportamento clinico e prognosi permettendo di orientare la scelta terapeutica.

Prognostic Stage Groups			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Figura 16. Tabella che rapporta i gradi di stadiazione del tumore con i tre parametri cardinali

I fattori prognostici maggiormente rilevanti oltre alla stadiazione sono il sesso, l'età, il performance status, il nutritional status e la moltitudine di caratteristiche proprie del tumore quali il grading, la sede della neoplasia primaria, il grado istologico di malignità, l'infiltrazione perineurale⁴², la profondità d'invasione e la compartimentalizzazione che, se posteriore, è in grado di influenzare negativamente il controllo locoregionale, la sopravvivenza² e la profondità d'invasione.^{40,41}

La profondità d'invasione, o DOI, è uno dei fattori prognostici più rilevanti nel suggerire la presenza di possibili metastasi linfonodali occulte e, di conseguenza, indirizzare ad una linfadenectomia selettiva i pazienti con una DOI superiore ai 4.5 mm.^{40,43}

Secondo lo studio "Laryngeal Compartmentalization Does Not Affect the Prognosis of T3-T4 Laryngeal Cancer Treated by Upfront Total Laryngectomy"⁴⁴ ogni singolo millimetro aggiuntivo di DOI aumenta il tasso di sopravvivenza generalizzato del 10% ed aumenta il tasso di morte generalizzato del 10% ed il rischio di morte specifica per neoplasia del 12%. Una DOI >14.5mm aumenta il rischio di metastasi linfonodale del 20% e per ogni linfonodo interessato il rischio di mortalità aumenta dell'8% con una correlazione lineare tra la profondità d'invasione tumorale ed il DSS.

Analizzando il database SEER¹, gestito dal National Cancer Institute (NCI), si riscontra come il tasso di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi sia pari al 61.0%.

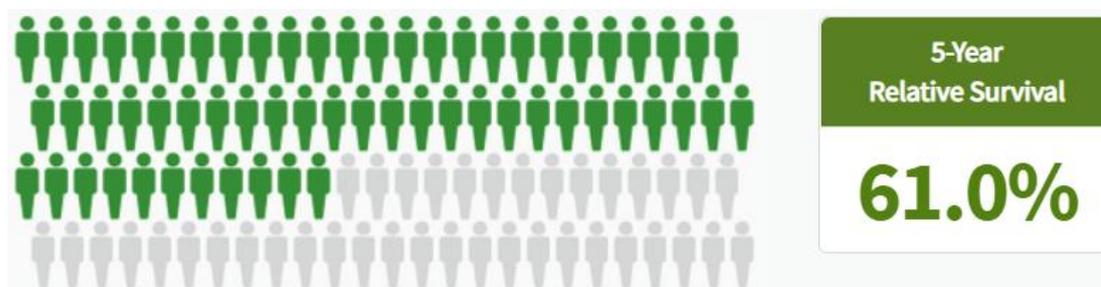


Figura 17. Database SEER: tasso di sopravvivenza generalizzato a 5 anni dalla diagnosi.

La sede primaria della neoplasia gioca però un ruolo fondamentale mostrando una sopravvivenza a 5 anni pari al 46% per i tumori sopraglottici, al 77% per i tumori glottici ed al 49% per i carcinomi sottoglottici.

Il database SEER permette anche di analizzare l’impatto della stadiazione sulla prognosi suddividendo i tumori in quattro categorie: malattia confinata al sito primario, malattia diffusa ai linfonodi regionali, malattia metastatica ed infine malattia non stadiata.

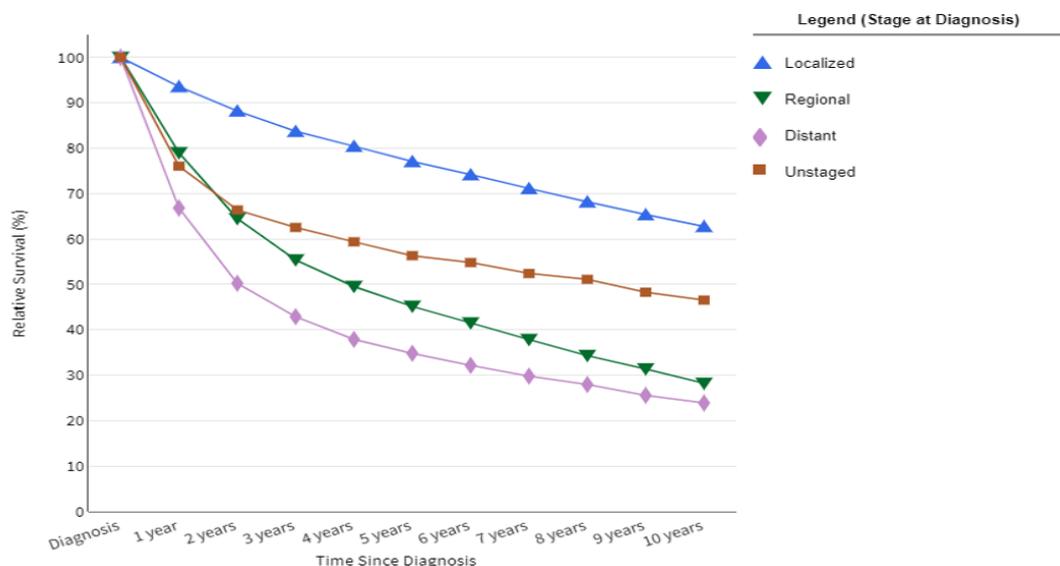


Figura 18. Grafico a linee estratto dal database SEER: tassi di sopravvivenza relativi dei pazienti affetti da carcinoma laringeo in base alla stadiazione nei primi dieci anni dalla diagnosi. 2000-2018.

1d CAUSE DI ALTERAZIONE DELLA MOTILITÀ

ARITENOIDEA

L’alterata motilità aritenoidea è stata a lungo considerata come la conseguenza dell’infiltrazione tumorale del muscolo tiroaritenoideo, dello spazio paraglottico inferiore, dell’articolazione cricoaritenoidea, dei muscoli cricoaritenoidei laterale e posteriore o del nervo laringeo inferiore. A causa della precedente considerazione, la fissità delle cartilagini aritenoidi è storicamente considerata una controindicazione all’esecuzione di una laringectomia parziale orizzontale (OPHL).⁴⁵⁻⁴⁹

Esiste anche un importante cofattore nel determinare la fissità delle aritenoidi come l'infiammazione peri-tumorale che è in grado di provocare artrite a livello dell'articolazione cricoaritenoidica.



Figura 19. Immagine endoscopica del piano glottico laringeo con fissità della corda vocale vera di sinistra

Grazie all'introduzione della laringectomia parziale orizzontale di tipo III nel 2004, della classificazione OPHL nel 2014 e delle nuove tecniche di imaging, è stato possibile analizzare maggiormente nei dettagli il meccanismo di alterazione della motilità aritenoidica allo scopo di poter adottare una scelta terapeutica sempre più mirata.

Date queste premesse, uno studio⁵⁰ di Giovanni Succo, Stefano Cirillo et al ha identificato quattro diversi tipi di fissazione aritenoidica, li ha differenziati per diverso pattern di estensione tumorale ed ha individuato quale approccio tra quello conservativo e quello aggressivo fosse.

Il I ed il III modello sono lesioni a compartimentalizzazione anteriore mentre il II ed il IV sono a compartimentalizzazione posteriore.^{2,3} Le lesioni a compartimentalizzazione anteriore sono caratterizzate da valori di tasso di sopravvivenza generalizzato a cinque anni (OS), tasso di sopravvivenza specifico della neoplasia (DSS), disease-free survival

(DFS), controllo locale e locoregionale della neoplasia, e di laryngectomy-free survival che sono nettamente migliori di quelli a compartimentalizzazione posteriore.³

Il primo modello di fissazione aritenoidea è quello dato dal peso stesso della massa neoplastica che avvolge la cartilagine aritenoide o invade lo spazio paraglottico superiore o il muscolo tiroaritenoideo senza andare ad interessare direttamente l'unità cricoaritenoidea (CAU).

Per essere classificata in questo modello la neoplasia deve infiltrare lo spazio paraglottico superiore ed il muscolo tiro-aritenoideo senza coinvolgere direttamente la CAU. Richiede un approfondito studio di imaging dello spazio paraglottico superiore, del muscolo tiro-aritenoideo, dello spazio paraglottico inferiore, dell'articolazione cricoaritenoidea e della lamina della cartilagine cricoide.

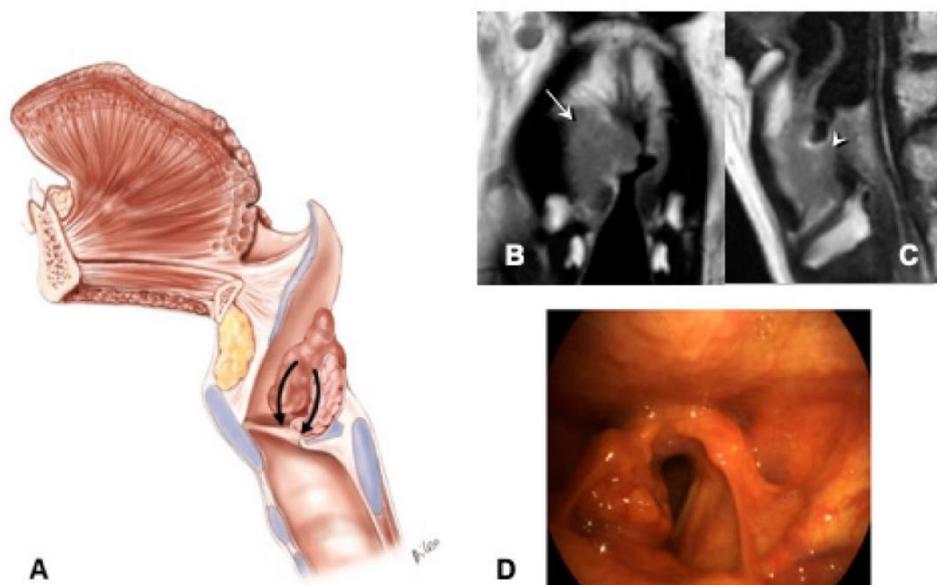


Figura 20. pattern 1: carcinoma sopraglottico che ricopre le aritenoidi e le fissa unicamente con il proprio peso e senza andarle ad infiltrare. (A) Schema sagittale (B) Risonanza magnetica T2-pesata in sezione coronale: mostra l'invasione della glottide ed il coinvolgimento dello spazio paraglottico superiore (indicato con freccia) (C) Risonanza magnetica T2-pesata in sezione sagittale che mostra la lesione ricoprire l'aritenoide di destra che appare ipointensa per via di una sospetta invasione tumorale (indicata dalla freccia), senza evidente coinvolgimento dell'unità cricoaritenoidea. (D) Visione endoscopica

Il secondo pattern di fissità aritenoidea descrive un carcinoma glottico che infiltra lo spazio paraglottico inferiore e che si estende fino all'unità cricoaritenoidea, lateralmente delimitato dai lobi destro e sinistro della ghiandola tiroidea e medialmente dal cono elastico.

Il tumore può espandersi parzialmente allo spazio paraglottico superiore, al muscolo tiroaritenoideo, allo spazio paraglottico inferiore, allo spazio tiroaritenoideo, allo spazio cricotiroideo, e alle cartilagini aritenoidei ma senza interessare la cartilagine cricoide.

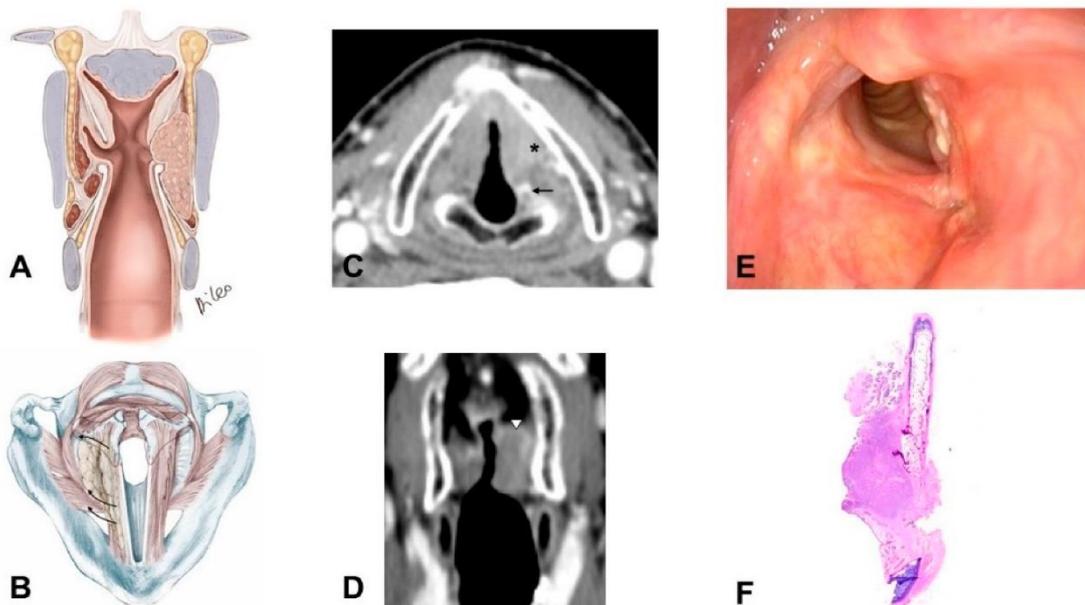


Figura 21. Pattern 2: carcinoma glottico che invade lo spazio paraglottico inferiore e si estende inferiormente all'unità cricoaritenoidea, limitato medialmente dal cono elastico e lateralmente dalla cartilagine tiroide. (A) Schema su di un piano coronale (B) Schema su di un piano assiale (C) immagine assiale di tac con mezzo di contrasto eseguita a livello del processo vocale. Il tessuto neoplastico è evidenziato dal mezzo di contrasto che ne mostra l'estensione alla commissura anteriore, alla vera corda vocale di sinistra, l'obliterazione dello spazio paraglottico inferiore e, posteriormente, la prossimità alla cartilagine aritenoide di destra (con iniziale segno di sclerosi indicato dalla freccia). (D) TAC con mezzo di contrasto in piano coronale. Mostra che la lesione nello specifico è transglottica avendo interessato lo spazio paraglottico superiore di sinistra (indicato con la freccia) e l'assenza di invasione subglottica > 10 mm. (E) Visione endoscopica, (F) Sezione sagittale di preparato istologico in ematossilina-eosina della neoplasia che mostra l'invasione della corticale interna della cartilagine tiroide.

L'estensione sottoglottica della lesione è compresa nel secondo pattern solo ed unicamente se distante al massimo 10 mm dal margine libero delle corde vocali vere in corrispondenza della linea mediana. La mobilità della cartilagine aritenoide è alterata in direzione laterale in corrispondenza del muscolo cricoaritenoidico laterale.

Il terzo Pattern descrive un meccanismo di fissità aritenoidea determinato da un carcinoma con interessamento dell'articolazione cricoaritenoidica che può anche essere avvolta dal tumore stesso.

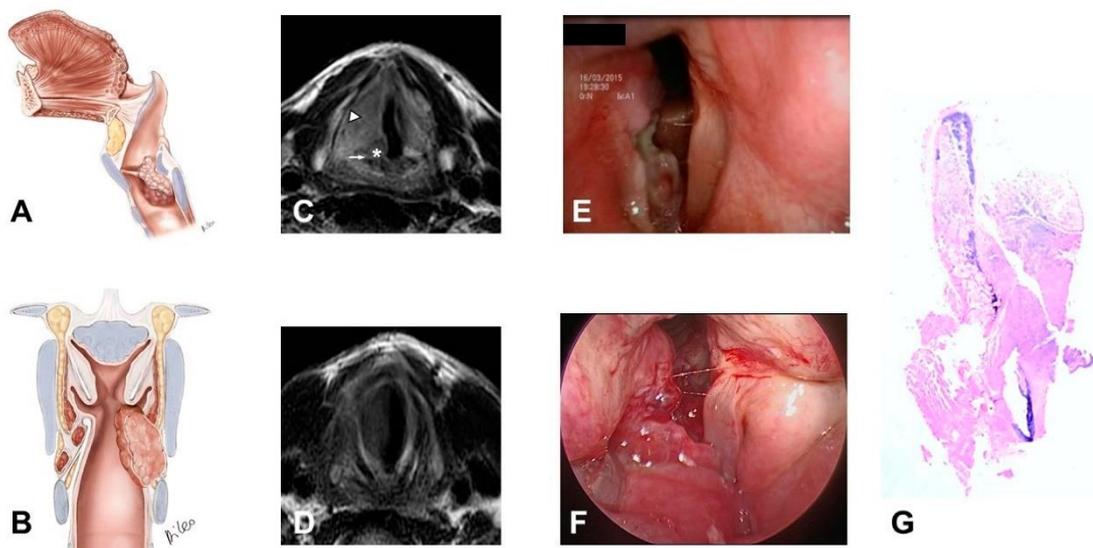


Figura 22. Pattern 3: (A) Rappresentazione in proiezione sagittale (B) Rappresentazione in piano coronale (C) Risonanza magnetica T2 pesata in piano assiale ottenuta al livello del processo vocale che mostra un carcinoma della vera corda vocale di destra che coinvolge anche lo spazio paraglottico inferiore (indicato con freccia). La cartilagine aritenoide destra mostra un'alterazione dell'intensità del segnale indicativa d' invasione (mostrata con un asterisco) e si può osservare un coinvolgimento dell'unità cricoaritenoidica (indicato con una punta di freccia). (D) Risonanza magnetica T2 pesata in piano assiale mostra la diffusione subglottica della neoplasia > 10 mm. (E) Endoscopia a livello delle corde vocali. (F) Endoscopia a livello subglottico. (G) Sezione istologica in ematossilina-eosina che mostra l'organo intero in sezione sagittale, la sua invasione della porzione inferiore della cartilagine tiroide e la sua porzione superiore con inizio di diffusione extra-laringea.

L'estensione tumorale del terzo pattern è in comune con quella del secondo ma con l'aggiunta dell'invasione dell'articolazione cricoaritenoidica e dell'invasione del cono

elastico con progressione medio-laterale fino a coinvolgere lo spazio paraglottico inferiore, lo spazio tiroaritenoidico, la cartilagine aritenoidica, la cartilagine cricoide e lo spazio cricotiroideo bloccando la movimentazione laterale della cartilagine aritenoidica in corrispondenza del muscolo cricoaritenoidico laterale.

L'estensione subglottica della neoplasia risulta maggiore di 10mm misurati dal margine libero delle corde vocali vere in corrispondenza della linea mediana.

È facile che la neoplasia abbia una minima estensione craniale fino allo spazio paraglottico superiore.

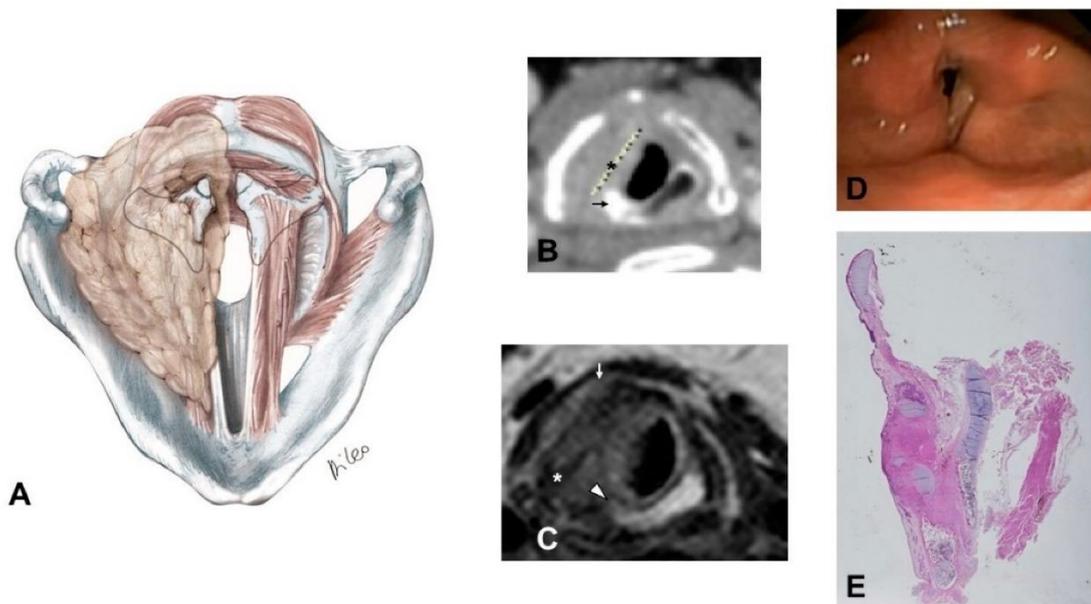


Figura 23. Quarto pattern: (A) Rappresentazione assiale (B) TAC su piano assiale con mezzo di contrasto eseguita a livello della lamina della cartilagine cricoide. Mostra una massa neoplastica destra con enhancement omogeneo (indicato con un asterisco). La sclerosi a livello della porzione destra della cartilagine cricoide è sospetta per inizio d'infiltrazione neoplastica (indicato con una freccia). (C) Risonanza magnetica T2 pesata sul piano assiale sempre a livello della lamina della cartilagine cricoide. La punta di freccia evidenzia l'alterazione di segnale intermedia simile a quella della neoplasia, indicativa di infiltrazione. L'asterisco mostra invece un aumento del volume dello spazio cricotiroideo di destra. La cartilagine tiroidea è invasa e si evidenzia la diffusione extra laringea della neoplasia (indicato con una freccia). (D) Visione endoscopica. (E) sezione istologica sagittale in ematossilina eosina dell'intero organo che mostra l'importante interessamento della lamina della cartilagine cricoide.

Il quarto ed ultimo pattern di fissità aritenoidea è quello dovuto ad un carcinoma transglottico-ipoglottico con infiltrazione massiva dell'unità cricoaritenoidea che si estende fino alla mucosa ipofaringea. La neoplasia coinvolge anche lo spazio cricoaritenoideo, il muscolo, la mucosa e gli spazi paraglottici superiore e inferiore, le cartilagini aritenoide e cricoide, la muscolatura interaritenoidea e raggiunge il cono elastico. È possibile un coinvolgimento dell'unità cricoaritenoidea controlaterale.

L'estensione subglottica viene valutata dal margine libero delle vere corde vocali e deve essere >10 mm con progressione verso la commissura anteriore. Il meccanismo di fissità delle aritenoidi è quello che coinvolge il muscolo cricoaritenoideo laterale ostacolando i movimenti in direzione laterale.

1e OPZIONI TERAPEUTICHE

La National Comprehensive Cancer Network³¹ identifica due diverse linee guida per il carcinoma laringeo, suddividendolo in base alla sede glottica o sopraglottica.

Il carcinoma laringeo richiede un'accurata anamnesi ed esame obiettivo con studio diretto o indiretto della laringe, affiancati dall'esecuzione di una biopsia della sede primaria della neoplasia o agoaspirato dei linfonodi del collo (FNA) ed infine dall'esecuzione di una TAC ad alta risoluzione con mezzo di contrasto.

Di fondamentale importanza è anche l'uso di un consulto multidisciplinare volto al fine di studiare l'impatto della terapia sulla qualità della voce, sulla capacità di parola e sulla deglutizione.

La scelta del paziente unita ad una corretta stadiazione clinica e agli elementi precedentemente elencati permette di intraprendere la migliore opzione terapeutica.

Il carcinoma laringeo in situ prevede, come intervento di prima linea, l'exeresi endoscopica della neoplasia o, in alternativa, l'esecuzione di radioterapia.

Per poter procedere nell'intervento di microchirurgia transorale è fondamentale considerare l'esposizione che è la principale limitazione della terapia stessa. Infatti, una cattiva esposizione è associata al 48% di margini positivi di cui il 33% profondi contro il 19% dei casi con il 9% di margini profondi nel caso di buona esposizione.

Al fine di identificare i soggetti con una buona o cattiva esposizione laringea è stato creato il laryngoscore: un sistema a punti composto da 11 item che si è rivelato un buon predittore dell'esposizione laringea ed ha aiutato nel selezionare i candidati ideali per le operazioni di microlaringoscopia.⁵¹

Successivamente è stata introdotta una versione abbreviata del laryngoscore chiamata mini-laryngoscore che si è rivelata efficace ed è composta da tre degli item presenti nel laryngoscore: lo spazio tra i denti incisivi, la distanza tiromentoniera e la valutazione della dentizione della mascella.⁵²

La chirurgia endolaringea viene eseguita tramite l'utilizzo di un microscopio operatorio e di un laringoscopio rigido sostenuto da un supporto toracico, su di un paziente in anestesia generale, posizionato supino sul letto chirurgico con estensione del

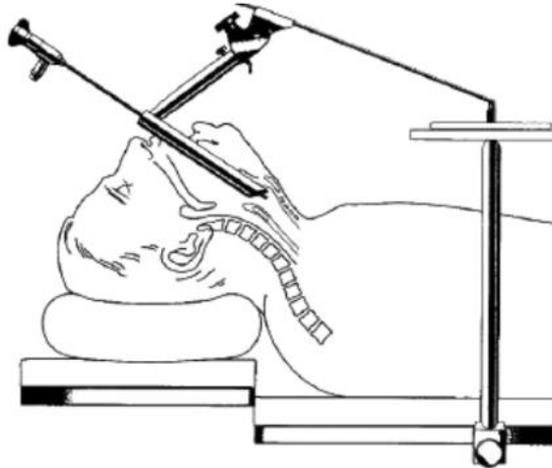


Figura 24. Posizione di Boyce-Jackson usando un cuscino ad anello per la testa ed elevazione della testa del tavolo chirurgico per ottenere un'esposizione ottimale della glottide.

capo a livello dell'articolazione atlanto-occipitale di modo da allineare la cavità faringea per esporre al meglio la glottide (posizione di Boyce-Jackson⁵³). Questa tecnica chirurgica permette all'operatore di eseguire l'intervento con entrambe le mani stabilizzate dai poggia braccia e consente l'esposizione diretta della laringe ed una sua visualizzazione tridimensionale.

L'operatore avrà a sua disposizione tre interruttori a pedaliera: uno per il microscopio, uno per l'utilizzo del laser a CO₂ ed un terzo per l'elettrocauterizzazione.

Altri fondamentali prerequisiti per poter eseguire un'operazione di chirurgia microlaringoscopica sono la valutazione preoperatoria della condizione delle arcate dentarie, l'utilizzo di protezioni dentarie e l'esecuzione dell'intervento da parte di un team chirurgico esperto.

Per quanto riguarda la ventilazione del paziente in anestesia generale si può scegliere tra l'utilizzo di un tubo endotracheale resistente al laser, la ventilazione jet o la ventilazione con mascherina ad apnea intermittente.

La strumentazione originariamente progettata per l'esecuzione dell'intervento prevedeva l'utilizzo di un paio di sottili pinze ricurve dotate di denti seghettati e di un paio di pinze a tazza per eseguire le biopsie.

Oltre a questi primi due strumenti vengono utilizzate anche le pinze di Bouchayer che, con la loro caratteristica forma a cuore, sono ottimali per operare sulle corde vocali, i bisturi con punta a falce, le microforbici, lo scollatore di lembi e tre o quattro aspiratori di diverso diametro.

Il laringoscopio rigido è uno degli strumenti più importanti a disposizione del chirurgo perché è quello che permette di creare il campo operatorio esponendo le corde vocali. I laringoscopi rigidi più recenti sono equipaggiati con un aspiratore integrato ed una luce guida.

Esistono vari tipi di laringoscopia rigida come quello pediatrico, quello di Kleinsasser⁵⁴, quelli Bivalve per raggiungere la sopraglottide e l'ipofaringe ed infine quello di Lindholm che permette di avere un'eccellente visione delle strutture sopraglottiche.



Figura 25. Laringoscopia di Kleinsasser.

A completare il campo operatorio si aggiungono anche delle garze bagnate per proteggere il viso del paziente in caso di chirurgia laser e dei tamponi imbevuti di epinefrina (1:100000) per fermare la trasudazione di liquidi e proteggere la cuffia del tubo endotracheale.⁵⁵

L'escissione chirurgica del carcinoma laringeo richiede margini di almeno 1 mm affinché vengano considerati "puliti".³¹ Nonostante vi sia un'elevata prevalenza di margini positivi nelle operazioni di microchirurgia laser transorale, questi hanno lo stesso impatto sulla sopravvivenza quanto ne avrebbero in altre tecniche chirurgiche: spesso i falsi margini positivi sono dovuti ai processi di preparazione e campionamento del preparato istologico (10%), all'accorciamento post resezione del margine mucosale (25%),⁵⁶ ed infine al danno termico del laser a CO₂.⁵⁷

La radioterapia risulta essere la seconda scelta terapeutica rispetto ad un intervento di microchirurgia laser transorale (TLM) per via dei peggiori risultati nel tasso di sopravvivenza generale, nella sopravvivenza libera da progressione e nei tassi di preservazione della laringe.⁵⁸

I pazienti con carcinoma glottico T1-T2 N0 ed alcuni selezionati pazienti T3, N0 sono eleggibili per lo svuotamento linfonodale e per la chirurgia conservativa allo scopo di migliorarne la qualità della vita preservando il più possibile le funzionalità d'organo. La decisione di eseguire un'operazione di preservazione laringea deve essere presa dal chirurgo assieme al paziente ma deve avere lo scopo sia di estirpare completamente la massa tumorale a scopo curativo che di preservazione della funzionalità d'organo.

La scelta di eseguire uno svuotamento linfonodale deve coinvolgere tutte le neoplasie con evidente interessamento linfonodale e, quando non evidente, prendere in considerazione il rischio di metastasi occulte dovuto alla profondità d'invasione tumorale.

I tumori con profondità d'invasione superiore a 3 mm sono fortemente a rischio di metastasi occulte e di conseguenza lo svuotamento linfonodale è fortemente consigliato. Per le neoplasie che hanno invaso i 2-4 mm il giudizio clinico dell'operatore sul sospetto clinico e altri fattori come l'affidabilità dei follow-up deve essere il fattore dirimente per valutare l'appropriatezza dell'intervento.

Lo svuotamento selettivo del collo nel caso del carcinoma glottico, al contrario di quello sopraglottico che ha un drenaggio linfatico bilaterale, prevede l'escissione dell'emilato

interessato dalla neoplasia fatta eccezione per quelle che si avvicinano alla linea mediana, un fattore che predispone per una dissezione bilaterale.

Nel caso di sospetta metastasi occulta in carcinoma laringeo N0 bisogna rimuovere selettivamente almeno i livelli linfonodali dal II al IV.

Nelle stadiazioni N1-N2a-c si può valutare uno svuotamento linfonodale completo mentre a N3 l'unica opzione possibile è uno svuotamento completo.

Nei carcinomi glottici con importante estensione subglottica è consigliata l'estensione della linfadenectomia selettiva al VI livello linfonodale e alla ghiandola tiroide.

L'intervento di corpectomia è un intervento di microlaringoscopia chirurgica eseguita mediante laser CO₂ o tramite strumenti a freddo che permettono di minimizzare i danni alla funzionalità fonatoria e di deglutizione e che è maggiormente indicato per i carcinomi T1.⁵⁹

La preservazione della fonazione dipende dall'estensione dell'escissione chirurgica e dalla cicatrice sul muscolo vocale e dalla profondità dell'escissione stessa.^{60,61}

Le corpectomie sono un totale di VI diversi tipi con i corrispettivi sottotipi.

La corpectomia di I tipo è sub-epiteliale e consiste nell'asportazione del solo epitelio di rivestimento.

La corpectomia di II tipo è sub-legamentosa: verranno asportati l'epitelio, lo spazio di Reinke ed il legamento vocale.

La corpectomia di III tipo consiste nell'asportazione attraverso il muscolo della corda vocale.

La corpectomia di IV tipo consiste nell'asportazione completa della corda vocale vera.

La corpectomia di V tipo è denominata anche corpectomia allargata ed è ulteriormente suddivisa in tre diverse operazioni distinte in base alla regione d'estensione. La

cordectomia di tipo Va si estende fino alla commissura anteriore, la cordectomia di tipo Vb si estende fino all'aritenoidale omolaterale, la cordectomia di tipo Vc viene estesa alla regione sottoglottica per un massimo di 1cm ed infine la cordectomia di tipo Vd si estende fino alla banda ventricolare o corda vocale falsa.

La cordectomia di tipo VI, infine, è riservata alle lesioni della commissura anteriore che coinvolgono almeno una delle due corde vocali senza però infiltrare la cartilagine tiroidea.

I tumori glottici T2 comprendono un gruppo eterogeneo di lesioni di cui alcuni tipi hanno una motilità cordale ridotta che li rende maggiormente paragonabili ai T3 con corda vocale fissa in termini di controllo locale e di sopravvivenza. In questo caso le laringectomie subtotali permettono un miglior controllo locoregionale rispetto alla laserchirurgia.⁵⁹

Non di meno un intervento di TLM in pazienti T1-T2 e T3 accuratamente selezionati mostra risultati oncologici soddisfacenti.⁶²

L'intervento di Laringectomia parziale orizzontale è un altro importante strumento per poter eradicare chirurgicamente le neoplasie laringee localmente o regionalmente avanzate. Si tratta di interventi chirurgici maggiormente destruenti che richiederanno mandatoriamente il supporto di un logopedista per ottimizzare il recupero delle funzionalità laringee.

Il primo intervento di laringectomia parziale orizzontale (OPHL tipo I) è quello di laringectomia sopraglottica ed è riservato ai tumori del vestibolo laringeo: consiste nell'asportazione della regione sopraglottica e prevede il risparmio delle cartilagini aritenoidi.

L'intervento di laringectomia parziale sopraglottica prevede anche la possibilità di estendere l'escissione ad una delle sedi adiacenti qualora risultassero infiltrate dalla neoplasia: OPHL tipo I + ARY (aritenoidi), OPHL tipo I + BOT (base della lingua), OPHL tipo I + PIR (seno piriforme).

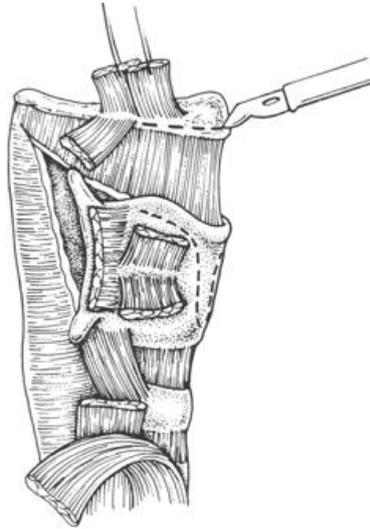


Figura 26. Illustrazione di intervento di OPHL di tipo I con linee di sezione tratteggiate.

La laringectomia parziale orizzontale di tipo II o laringectomia sopracricoidea consiste nella rimozione della cartilagine tiroide, della loggia preepiglottica, di entrambe le corde vocali false e vere andando a resecare fino al margine superiore della cartilagine cricoide. Anche in questo intervento le aritenoidi sono preservate mentre la porzione superiore dell'epiglottide è tendenzialmente preservata salvo infiltrazioni a livello della laringe sopraglottica.

In seguito alla rimozione delle strutture anatomiche precedentemente elencate si deve procedere alla ricostruzione della neo-laringe e si può procedere attraverso due tecniche differenti: la crico-ioido-epiglottopessia (OPHL tipo IIa) e la crico-ioidopessia (OPHL tipo II b).

L'OPHL tipo IIa è riservata ad alcune specifiche estensioni tumorali che coinvolgono le corde vocali vere: nel primo caso il carcinoma coinvolge una singola corda vocale ma ne causa l'alterata motilità, nel secondo caso il tumore si estende da una singola corda vocale alla commissura anteriore o al ventricolo laringeo mentre nel terzo ed ultimo caso interessa entrambe le corde vocali vere ma senza coinvolgere le cartilagini aritenoidi.

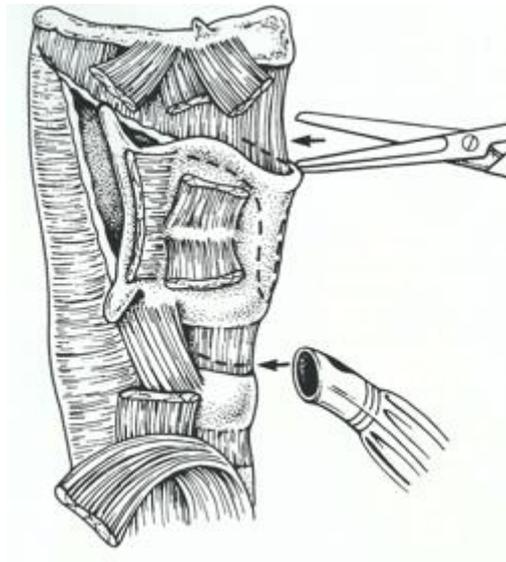


Figura 27. Illustrazione di intervento di OPHL di tipo IIa con linee di sezione tratteggiate.

L'OPHL tipo IIb è invece riservata ai tumori del vestibolo laringeo, come i tumori dell'epiglottide che vanno ad interessare le corde vocali false ed eventualmente l'aritenoidoide, i tumori vestibolari che interessano almeno una corda vocale oppure i tumori che coinvolgono entrambe le corde vocali ed al massimo un'aritenoidoide, sono infine inclusi anche i tumori iniziali del ventricolo laringeo che non si estendono alla regione sottoglottica.



Figura 28. Immagine intraoperatoria di crico-iodopessia in OPHL tipo IIb.

Esiste infine la laringectomia parziale orizzontale di tipo III che consiste nell'asportazione di strutture laringee al di sopra dei primi anelli tracheali, tra cui la cartilagine tiroide, la loggia preepiglottica, entrambe le corde vocali false e vere, la regione sottoglottica e una porzione della cartilagine cricoide.

L'intervento di laringectomia sopratracheale permette di preservare le funzioni laringee grazie alla preservazione dell'unità crico-aritenoidoidea: ovvero di una porzione della lamina della cartilagine cricoide e della relativa cartilagine aritenoidoide la cui motilità non è stata ancora compromessa. Anche nella OPHL di tipo III si può preservare la porzione

superiore della cartilagine epiglottide se la neoplasia non si è estesa a livello della laringe sopraepiglottica.

L'intervento di OPHL di tipo III andrà ulteriormente a suddividersi in due diversi tipi a seconda della tecnica di ricostruzione adottata: tracheo-ioido-epiglottopessia per le OPHL di tipo IIIa e la tracheo-ioidopessia per la OPHL di tipo IIIb.

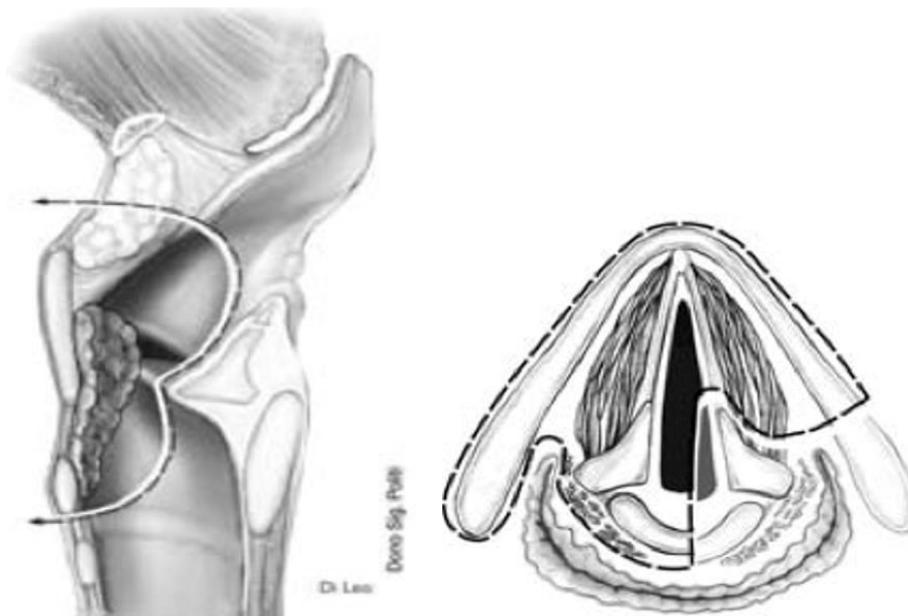


Figura 29. Raffigurazione di intervento di OPHL tipo IIIa con linee di sezione tratteggiate.

L'OPHL di tipo IIIa è riservata alle neoplasie delle corde vocali vere con estensione sottoglottica, come nel caso di interessamento di una singola corda vocale fissa per interessamento dell'articolazione crico-aritenoidea o con minima invasione della cartilagine tiroidea o cricoidea, nel caso di lesione cancerosa di una corda vocale vera che si estende al territorio sottoglottico, o nel caso di tumori situati a livello del piano delle corde vocali che si estendono anteriormente fino alla commissura anteriore e che si spingono su di un piano al di sotto delle corde vocali con o senza invasione della cartilagine tiroide o della membrana crico-tiroidea; è infine eleggibile anche una

neoplasia che coinvolge entrambe le corde vocali vere con almeno una delle due cartilagini aritenoidi libere da malattia.

L'OPHL di tipo IIIb è invece riservato ai tumori transglottici come i tumori del ventricolo laringeo, del piede dell'epiglottide che si estendono fino allo spazio sottoepiglottico andando ad infiltrare solo una cartilagine aritenoide, i tumori del vestibolo laringeo che vanno ad interessare entrambe le corde vocali vere e che invadono la porzione anteriore della cartilagine cricoide, la membrana cricotiroidea o i tumori del vestibolo laringeo con estensione ad una corda vocale che si presenta fissa per l'interessamento dell'articolazione cricoaritenoidea; è riservata ai tumori vestibolari estesi ad una corda vocale vera con minima invasione della cartilagine tiroide o cricoide. L'intervento di OPHL di tipo III prevede anche l'estensione dell'escissione alle

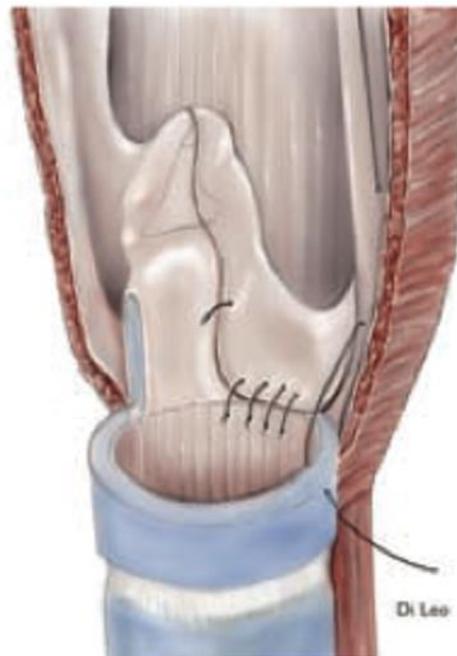


Figura 30. Raffigurazione di tracheo-iodopessia a seguito di intervento di OPH tipo IIIb

cartilagini aritenoidi qualora fossero interessate dalla neoplasia: OPHL tipo IIIa + CAU e OPHL tipo IIIb + CAU.

Nel caso in cui, durante l'intervento, si dovesse convertire l'operazione chirurgica in laringectomia totale per via della necessità di ottenere una radicalità oncologica, ciò si può ottenere per via dell'estrema capacità di modulazione dell'intervento di laringectomia parziale orizzontale. Tale eventualità si prospetta quando si ha un esame istologico intraoperatorio che documenta una infiltrazione all'interno di entrambe le UCA, determinando di conseguenza la necessità di eradicare entrambe le unità funzionali della laringe.

Secondo le linee guida NCCN³¹ bisogna valutare il responso della stadiazione patologica e dell'esame istologico per poter indirizzare al follow-up o meno il paziente che è stato sottoposto ad intervento chirurgico.

I criteri da valutare sono l'estensione extra-nodale, la presenza di margini positivi, margini vicini (<1mm), la presenza di invasione perineurale, vascolare o linfatica o la stadiazione patologica pari a pT4 o PN2-pN3.

I pazienti che hanno eseguito l'operazione chirurgica e che sono risultati privi di fattori avversi potranno andare incontro al follow-up che prevede un regime di visite di controllo con esame obiettivo completo del distretto testa collo e videofibroscopia ogni 1-3 mesi per il primo anno, ogni 2-6 mesi per il secondo anno, ogni 4-8 mesi dal terzo al quinto anno ed infine ogni anno dopo il quinto anno.

In caso di riscontro di margini positivi si potrà valutare la possibilità di eseguire un secondo intervento chirurgico o, in caso di riscontro negativo, di avviare il paziente alla radioterapia.

In caso di ritrovamento di estensione extranodale si avviano cicli di chemioterapia o di radioterapia.

In caso di altri rischi avversi si propone la radioterapia.

I pazienti con stadiazione clinica T3, N0-N1 candidabili all'intervento di laringectomia totale possono andare incontro ad un ampio ventaglio di opzioni terapeutiche: uno schema terapeutico di chemioterapia e di radioterapia, oppure uno schema di chemioterapia induttiva, trial clinici o, se il paziente è favorevole, un intervento di laringectomia totale.

La chemioterapia d'induzione è ancora molto discussa in ambito scientifico per via della necessità di essere somministrata elettivamente in centri esperti⁶³ e perché il controllo loco regionale della patologia risulta ancora inferiore a quello ottenuto con la sola chirurgia o con la chemio e radioterapia.^{64,65}

Le linee guida della NCCN, che prendono spunto dall'esperimento RTOG91-11 X,⁶⁶ consigliano questo approccio terapeutico nei pazienti con stadiazione clinica inferiore a T4 eleggibili per l'intervento di laringectomia totale.

Nonostante la terapia d'induzione non mostri un netto aumento del tasso di sopravvivenza generale rispetto alle altre opzioni terapeutiche⁶⁷ risulta essere invece, soprattutto se seguita da radioterapia, una valida opzione per ridurre la comparsa di metastasi a distanza, facilitare la preservazione d'organo e ridurre il numero di operazioni invasive andando di conseguenza a migliorare la qualità di vita dei pazienti⁶⁸⁻

71

La chemioterapia sistemica associata a radioterapia risulta essere la migliore opzione terapeutica per quanto riguarda il controllo del tasso di sopravvivenza e un miglior controllo locoregionale associati ad una ridotta durata del trattamento.^{67,72-79}

Il follow-up a lungo termine, infine, dell'esperimento 9-11 ha evidenziato come l'associazione di chemioterapia sistemica e di radioterapia ottenga migliori risultati nella preservazione delle funzionalità laringee e come anche la sola radioterapia sia di maggiore efficacia rispetto alla chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia. Il tasso di sopravvivenza generalizzato risultava comunque non differire significativamente nelle tre braccia di controllo, salvo l'eccezione di un possibile risultato peggiore nei pazienti che eseguivano cicli di chemioterapia in concomitanza con quelli di radioterapia.⁶⁶

La chemioterapia d'induzione risulta comunque essere una scelta terapeutica d'interesse soprattutto per via degli importanti risultati nel controllo delle metastasi a distanza ma anche per via della necessità di trovare cure meno tossiche della chemioterapia associata a radioterapia.^{70,71}

In seguito a 2-3 cicli di chemioterapia d'induzione si eseguono esami strumentali per valutare la risposta alla terapia; in caso di risposta completa le linee guida indicano l'esecuzione di radioterapia definitiva mentre in caso di risposta parziale suggeriscono l'esecuzione di radioterapia o di chemioterapia associata a radioterapia. In caso di malattia stabile o di progressione di quest'ultima sono indicate, sempre dalle linee guida NCCN, le cure palliative o un intervento di laringectomia totale seguito da radioterapia e, in alcuni casi con fattori di rischio avverso, anche chemioterapia.

L'intervento di laringectomia totale è, come già precedentemente citato, un intervento estremamente distruttivo con un forte impatto sulla qualità di vita del paziente tanto da essere molte volte rifiutata dal paziente stesso che preferirà le alternative terapeutiche che promettono un minor impatto sulla funzionalità laringea al prezzo di un minor tasso di sopravvivenza generalizzato.⁸⁰

L'intervento di laringectomia totale è un'operazione chirurgica eseguita in anestesia generale che consiste nella rimozione completa delle strutture laringee e, se necessario, dei linfonodi e delle altre strutture del collo interessate. Al termine dell'intervento sarà necessario eseguire il confezionamento della neo-faringe e l'esecuzione di una tracheostomia con il posizionamento di una cannula tracheale al fine di garantire una via respiratoria.

I pazienti in cui vi è un'indicazione all'esecuzione di un intervento di laringectomia totale sono soggetti con un carcinoma T3 non candidabile alle strategie di preservazione d'organo, con un carcinoma T4, con stadiazione rT3-rT4 o che necessitano di una gestione delle complicazioni funzionali dopo il fallimento delle terapie di preservazione d'organo.



Figura 31. Immagine intraoperatoria eseguita al termine di un intervento di laringectomia totale. Si possono apprezzare il posizionamento della cannula tracheale e la neo-faringe.

Le neoplasie T3 N0 richiedono, oltre alla rimozione della laringe, anche l'esecuzione di una emitiroidectomia ipsilaterale con dissezione dei linfonodi pretracheali e dei linfonodi paratracheali ipsilaterali. Nel caso di carcinoma T3 N1, invece, sarà necessario associare anche uno svuotamento laterocervicale o bilaterale a seconda dei parametri

precedentemente citati. Per i carcinomi T3 N2-N3 sarà invece indicata l'esecuzione di una tiroidectomia oltre alla rimozione dei linfonodi pretracheali, paratracheali ipsilaterali e dei linfonodi cervicali ipsilaterali o controlaterali.

Anche a seguito di un intervento di laringectomia totale sarà importante valutare i dati dell'esame istologico e quelli recuperati dalla stadiazione intraoperatoria eseguita dal chirurgo al fine di individuare gli eventuali fattori di rischio avversi ed avviare il paziente alla radioterapia associata o meno a chemioterapia.

L'approccio terapeutico di prima scelta nei pazienti diagnosticati con un carcinoma glottico T4a è anche quello con un maggior impatto sulla qualità di vita del paziente: la laringectomia totale. Come avveniva nelle precedenti stadiazioni anche in questo caso esistono delle opzioni terapeutiche dotate di peggiori prospettive di tasso di sopravvivenza generalizzato ma con migliori aspettative di qualità di vita per il paziente e sono nuovamente i cicli combinati di chemioterapia e radioterapia, o la chemioterapia d'induzione oppure l'inserimento del paziente in esperimenti clinici.

Differente è l'approccio terapeutico per i carcinomi sopraglottici: i casi candidabili alla chirurgia di preservazione della laringe, prevalentemente T1-T2, N0 e pazienti T3 selezionati, potranno essere indirizzati alla radioterapia o alla chirurgia microlaringoscopica con dissezione bilaterale dei linfonodi del collo o alla laringectomia parziale orizzontale nuovamente associata alla dissezione bilaterale dei linfonodi del collo.

L'analisi istologica e la stadiazione intraoperatoria permetteranno di indirizzare alla radioterapia i pazienti senza rischi avversi al follow-up ed i pazienti con un singolo

linfonodo positivo ma senza caratteristiche avverse alla radioterapia ed infine avviare i pazienti con aspetti avversi alla chemioterapia sistemica associata a radioterapia.

I pazienti T3, N0 non selezionabili per la chirurgia conservativa avranno a disposizione differenti approcci terapeutici come i trial clinici, la chemioterapia d'induzione, l'intervento chirurgico con laringectomia totale associato alla tiroidectomia e dissezione linfonodale oppure l'associazione di chemioterapia sistemica e radioterapia che può essere limitata alla sola radioterapia nei pazienti non candidabili all'associazione con chemioterapia.

Quando viene eseguita una stadiazione clinica di interessamento linfonodale in un carcinoma candidabile alla chirurgia conservativa, si propongono i trial clinici, la chemioterapia d'induzione, i cicli di chemioterapia e radioterapia ed i cicli di radioterapia definitiva; l'unico intervento chirurgico disponibile, tuttavia, è quello di laringectomia sopraglottica. Nei pazienti T3, N1-N3, in cui non sono più indicate opzioni chirurgiche conservative, si avvia il paziente a cicli di chemioterapia e radioterapia combinate, chemioterapia d'induzione, trial clinici o un approccio chirurgico consistente in un intervento di laringectomia totale seguito dall'esecuzione di una emitiroidectomia ipsilaterale ed infine uno svuotamento laterocervicale. In seguito all'intervento il medico dovrà ponderare se associare o meno radioterapia, In caso di estensione extra nodale o di riscontro di margini positivi le linee guida NCCN³¹ danno indicazione ad eseguire cicli di chemioterapia associata cicli di radioterapia e, in caso di qualsiasi altro fattore avverso, lasciano la possibilità di scegliere anche unicamente l'utilizzo di radioterapia.

Infine, nei pazienti affetti da carcinoma sopraglottico allo stadio T4a, N0-N3 vi è indicazione per l'esecuzione dell'intervento di laringectomia, tiroidectomia e

svuotamento linfonodale laterocervicale ipsilaterale o bilaterale al termine del quale sarà nuovamente fondamentale valutare i fattori di rischio avverso per poter indirizzare il paziente a nuove cure.

Nei pazienti T4a, N0-N3 che rifiutano l'intervento chirurgico vi è l'opzione di indirizzarli a trattamenti di ridotta efficacia ma con migliore impatto sulla qualità di vita del paziente: la chemioterapia d'induzione, cicli di chemioterapia associata a radioterapia ed infine la partecipazione a studi clinici.

I casi di carcinoma testa e collo molto avanzati al momento della diagnosi sono quelli con una stadiazione T4b, N0-N3, M0, quelli in cui la massa tumorale non è operabile ed infine i casi in cui il paziente non è candidabile alla chirurgia. Tutti questi casi vengono, una volta valutato l'ECOG performance status,⁸¹ indirizzati alla terapia migliore per le condizioni generali di salute del paziente e per la sua aspettativa di vita. Per i pazienti con valutazione ECOG PS da 0 a 1 le opzioni terapeutiche disponibili sono cicli di chemioterapia e radioterapia oppure cicli di chemioterapia d'induzione che potranno essere seguiti dalla sola radioterapia o da cicli combinati di chemioterapia e radioterapia.

I pazienti con ECOG PS pari a 2 sono candidabili ad una terapia meno impattante sulla condizione di salute già compromessa: sarà infatti indicata l'esecuzione della singola radioterapia associabile o meno a cicli di chemioterapia.

Infine, i pazienti con ECOG PS pari a 3 sono indirizzati alla radioterapia palliativa o alla chemioterapia con singolo agente o alla miglior terapia di supporto.

Nel caso di pazienti con riscontro di malattia metastatica alla prima diagnosi sono nuovamente curati in base alla valutazione della loro performance status: i pazienti con valutazione ECOG da 0 a 1 selezionati anche per le poche metastasi sono indirizzati ad eseguire cicli combinati di chemioterapia e radioterapia o di sola radioterapia o ad essere operati chirurgicamente. Per i pazienti con malattia metastatica severamente diffusa si consiglia la somministrazione di chemioterapia con un singolo agente, o di cicli combinati di radioterapia e chemioterapia o infine la miglior terapia di supporto.

Per i pazienti con ECOG PS pari a 2 è indicata la somministrazione di chemioterapia a singolo agente o della miglior terapia di supporto associate o meno a cure palliative di radioterapiche o chirurgiche.

I pazienti con ECOG PS pari a 3 sono infine indirizzati alla miglior terapia di supporto associata o meno ad interventi palliativi di chirurgia o di radioterapia.

2 MATERIALE E METODO

Nel periodo compreso tra ottobre 2012 ed ottobre 2021 sono stati selezionati 75 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare laringeo allo stadio intermedio avanzato e caratterizzato dall'alterazione della motilità aritenoidea. I pazienti selezionati sono stati curati dall'unità operativa della clinica otorinolaringoiatrica dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

I criteri di selezione includono, oltre al riscontro di alterazione della motilità aritenoidea, la presenza di un tumore primario squamocellulare laringeo e la presenza di video-fibro-endoscopia, risonanza magnetica e tomografia computerizzata con mezzo di contrasto eseguite prima del trattamento a scopo curativo della patologia.

L'ultimo criterio d'inclusione per questo studio retrospettivo era l'esecuzione di specifici trattamenti, tra cui la laringectomia totale o una laringectomia parziale orizzontale seguite o meno da chemio-radioterapia adiuvanti, l'esecuzione di radioterapia a intento curativo, di laringectomia totale di salvataggio o, infine, di cicli di chemioterapia neoadiuvante seguiti da radioterapia o laringectomia totale.

Tutti i pazienti sono stati trattati tramite decisioni discusse con il disease management team (DMT) per essere avviati alla migliore scelta terapeutica.

I criteri di esclusione dallo studio sono il riscontro di metastasi alla diagnosi, la presenza di pregressi carcinomi del distretto testa collo, l'esecuzione di un precedente trattamento oncologico sempre nel distretto testa collo, la presenza di un carcinoma ad origine ipofaringea, l'assenza di follow-up, la mancata valutazione della motilità aritenoidea precedentemente all'inizio della terapia, la presenza di un'alterata motilità delle corde vocali con normale motilità aritenoidea ed infine una stadiazione T1, T2.

Sono state raccolte 60 caratteristiche per singolo paziente e raggruppate in un unico database.

La stadiazione clinica endoscopica si è avvalsa dell'utilizzo della video laringoscopia preoperatoria trans-nasale per valutare la motilità delle aritenoidi e, durante l'intervento, di un endoscopio rigido dotato di obiettivi da 0 °, 30 ° e 70 °, di luce bianca (WL) e del narrow band imaging (NBI, Olympus Medical System Corporation, Tokyo, Japan) per definire meglio l'estensione superficiale della lesione.

L'utilizzo di ecografia al collo seguita o meno da agoaspirato (FNAC) ed analisi citologica è stato eseguito routinariamente.

L'esecuzione e studio delle risonanze magnetiche e tomografie computerizzate con mezzo di contrasto ha permesso di valutare meticolosamente l'estensione tridimensionale del tumore, l'entità del suo coinvolgimento dello spazio preepiglottico e paraglottico, la presenza o meno dell'invasione delle strutture cartilaginee e dei tessuti molli extra laringei.

I tumori sono stati classificati secondo l'ottava edizione del sistema di stadiazione AJCC TNM³⁰.

I fattori istopatologici prevalentemente considerati sono le condizioni dei margini (considerati vicini se <1 mm), l'invasione perineurale (PNI), l'invasione linfovascolare, il grading (secondo l'ottava edizione dell'AJCC TNM STAGING SYSTEM³⁰), l'estensione extra nodale (ENE) ed infine il numero ed il diametro massimo dei linfonodi metastatici.

Ulteriori informazioni riguardanti la via di diffusione del tumore sono state prese in considerazione tra cui l'infiltrazione delle strutture laringee, della base della lingua, dei seni piriformi, dell'area post cricoidea, degli spazi preepiglottici, degli spazi paraglottici

superiori e inferiori, delle cartilagini cricoide ed aritenoidee, degli anelli tracheali, dei muscoli della lingua, dei tessuti molli pre e perilaringei, della tiroide ed infine dell'esofago.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento a scopo curativo.

La fissità aritenoidea è stata considerata come una controindicazione all'esecuzione di protocolli di preservazione d'organo. Ai pazienti con aritenoide fissa è stato proposto un trattamento più aggressivo di laringectomia totale o di chemioradioterapia; solamente due pazienti lo hanno rifiutato e sono stati sottoposti ad una OPHL.

Ai pazienti con Aritenoide ipomobile è stato proposto un intervento di preservazione d'organo quando non controindicato da patologie respiratorie polmonari.

Le dissezioni linfonodali elettive e radicali modificate sono state eseguite in accordo con le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) per i carcinomi laringei in stadio intermedio-avanzato.³¹

La decisione di eseguire radioterapia adiuvante è stata eseguita in seguito alle riunioni dell'equipe multidisciplinare, conformemente alle linee guida NCCN³¹, in seguito al riscontro anatomopatologico di stadiazione pT4, p>N2a, la presenza di margini di resezione positivi o vicini e la presenza di invasione perineurale e/o linfovaskolare. La radioterapia è stata somministrata ad un dosaggio compreso in un range tra 54 e 66 Gy mediante modalità ad intensità modulata (IMRT).

La chemioterapia a base di platino associata a radioterapia è stata somministrata a tutti i pazienti con margini di resezione positivi o ENE tenendo in considerazione anche l'età del paziente stesso e le sue comorbidità.

Il follow-up è stato eseguito tramite l'esecuzione di esame obiettivo delle vie aeree superiori e del collo e, in accordo con le linee guida della Società di Laringologia Europea (ELS)⁸², con l'inclusione dell'esecuzione di esami strumentali quali la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica ed infine la PET-TC quando la valutazione endoscopica sottolinea un dubbio clinico che necessita di ulteriori accertamenti.

2a METODOLOGIA ANALISI STATISTICA

La tabulazione dei dati e le analisi statistiche con elaborazione di grafici sono state eseguite con l'ausilio dei software Microsoft Excel 2019 per Mac. L'analisi statistica e la produzione dei grafici è stata eseguita con il software R studio (versione 2022.02.2). I dati mancanti riguardo le variabili di interesse clinico sono stati completati con l'algoritmo di imputazione multipla, mediante equazioni concatenate (MICE) (Van Buuren and Groothuis-Oudshoorn, 2011).

Le analisi di sopravvivenza univariata e multivariata sono state svolte con modelli di regressione di Cox, previa verifica delle assunzioni per ciascun modello, e la rappresentazione grafica delle curve di sopravvivenza dell'analisi univariata è stata svolta mediante il metodo delle curve di Kaplan-Meier. I modelli multivariati di regressione Cox sono stati costruiti tramite selezione "Step-wise" delle variabili. Gli outcome di sopravvivenza indagati nell'analisi sono stati: Overall Survival (OS), Disease Specific Survival (DSS) e Recurrence Free Survival (RFS). L'OS è stata definita come il tempo intercorso dalla data di fine trattamento e la data di morte o, se non verificatasi, la data di censorizzazione (ultimo follow-up) del soggetto. La DSS è stata definita come il tempo intercorso tra la data di fine trattamento e la data di morte

per malattia o, se non verificatasi, la data di censorizzazione del soggetto. La RFS è stata definita come il tempo intercorso tra la data di fine trattamento e la data di riscontro della prima recidiva o della morte del paziente o, se non verificatesi, la data di censorizzazione del soggetto.

Per tutte le analisi sono stati eseguiti test statistici a due code.

È stato considerato statisticamente significativo un p-value < 0.05 .

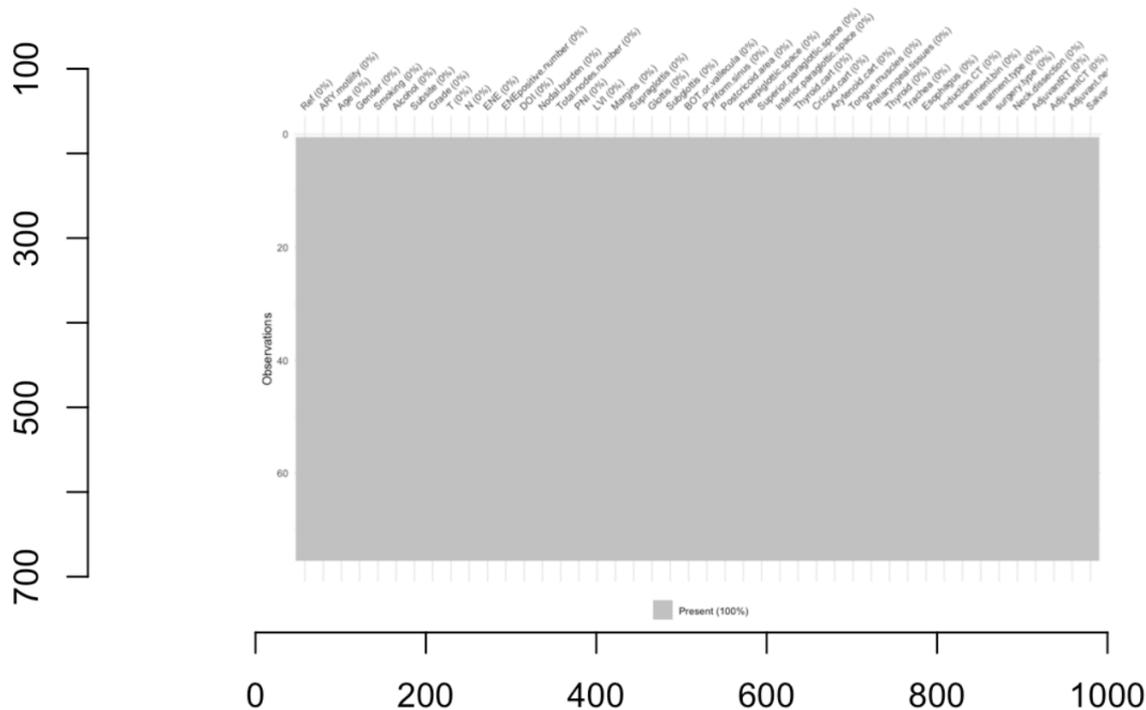


Figura 33. Grafico di densità dei dati imputati una volta applicata la tecnica d'imputazione multipla.

La popolazione demografica dello studio è costituita da un totale di 75 pazienti d'età media pari a 67.88 anni e rappresentata prevalentemente da individui di sesso maschile (89,3%).

Un totale di 69 pazienti (92%) hanno l'abitudine al fumo di sigaretta e 28 individui hanno storia di alcolismo (37.3%).

La sede primaria della neoplasia di maggiore frequenza è quella glottica con un totale di 40 casi pari al 53,3% del totale, seguite da 33 ad origine sovraglottica (22,7%) ed infine due casi subglottici (2,7%).

Il grading istopatologico delle neoplasie è maggiormente rappresentato da G2 pari a 41 casi (54,7% del totale), seguito da 17 casi di grading non determinato (22,7%), 15 neoplasie G3 (20%), ed infine 2 di grading G1 (2,7%).

Il 52% delle neoplasie, pari ad un totale di 39 pazienti, sono stadiate T4a mentre le restanti 36 corrispondono ad una stadiazione T3.

La metastatizzazione linfonodale della neoplasia ha coinvolto 40 pazienti, pari al 53,3% del totale. 8 pazienti (10,7%) avevano un interessamento linfonodale stadiato N1, 1 stadiato 2a (1,3%), 18 stadiati 2b (24%), 8 2c (10,7%) ed infine 5 pazienti 3b corrispondenti al 6,7% del totale.

Unicamente 9 pazienti sono risultati ENE+ pari al 22,5% dei pazienti con metastasi linfonodali.

L'infiltrazione perineurale è stata riscontrata in 43 pazienti corrispondenti all'86% dei referti anatomopatologici mentre l'infiltrazione linfovaskolare ha interessato 39 pazienti pari al 76% dei referti anatomopatologici.

L'invasione del seno piriforme, dell'area post-cricoidea, della cartilagine tiroide, della cartilagine cricoide, dei tessuti prelaringei, della trachea e dell'esofago sono stati rappresentati corrispettivamente da un totale di 18 (24%), 4 (5,3%), 33 (44%), 12 (16%), 25 (33,3%), 2 (2,7%) ed 1 (1,3%).

50 pazienti (66,7%) sono stati sottoposti ad un trattamento chirurgico: 42 sono laringectomie totali (corrispondenti all' 84% del totale degli interventi chirurgici) e 8 sono OPHL (16%).

Il restante 33,3% dei pazienti è stato sottoposto a radioterapia (11 individui) o a cicli di radio chemioterapia (14 individui).

Un totale di 43 pazienti non ha eseguito trattamento adiuvante mentre i restanti 32, corrispondenti al 42,7% dei soggetti, sono stati sottoposti alla terapia.

La sopravvivenza generale agli outcome di 24 e 60 mesi è stata calcolata e risulta 0.69% e 0.53%.

Il tempo medio di follow-up è pari a 2 anni, 7 mesi e 15 giorni.

Items	Categoria	Freq.	%	Items	Categoria	Freq.	%	Items	Categoria	Freq.	%	Items	Categoria	Freq.	%							
Età				Stadio T				Infiltrazione perineurale (PNI)				Invasione della trachea										
		media (SD)	67.88 (9.42)			T3	36		48		no		7	14		no	73	97.3				
		mediana [min, max]	68 [49, 87]			T4a	39		52		si		43	86		si	2	2.7				
Genere				Stadio N				Infiltrazione linfovaskolare (LVI)				Invasione dell'esofago										
		maschile	67		89.3		0		35	46.7			no	12	24		no	74	98.7			
		femminile	8		10.7		1		8	10.7			si	38	76		si	1	1.3			
Abitudine al fumo di sigaretta					2a	1	1.3	invasione del seno piriforme				trattamento										
		no	6						8		2b		18	24		no	57	76		non chirurgico	25	33.3
		si	69						92		2c		8	10.7		si	18	24		chirurgico	50	66.7
Storia di alcolismo					3b	5	6.7	Invasione dell'area post-cricoidea				trattamento tipo										
		no	47						62.7						no	71	94.7		RT	11	14.7	
		si	28						37.3		no		66	88		si	4	5.3		RTCT	14	18.7
sottosede					si	9	12	Invasione della cartilagine tiroide														
		sovraglottide	33						44						no	42	56		LT	42	56	
		glottide	40						53.3		media (SD)		13.12			si	33	44		Trattamento adiuvante		
	sottoglottide	2	2.7		mediana [min, max]	12 [1.2, 38]								no	43	57.3						
grado				Numero di linfonodi positivi																		
		Gx	17		22.7		media (SD)		1.08 (2.38)				no	63	84		si	32	42.7			
		G1	2		2.7		mediana [min, max]		0 [0, 13]									-	-	-		
		G2	41		54.7		-		-	-				no	50	66.7		-	-	-		
		G3	15		20		-		-	-				si	25	33.3		-	-	-		

Figura 34. Tabella demografica.

Gli obiettivi dell'analisi univariata eseguita con i modelli di regressione di Cox sono il tasso di sopravvivenza generale (OS), il tasso di sopravvivenza libera da malattia (DSS) ed il tasso di sopravvivenza libera da recidiva (RFS).

Come riportato nella figura 35, i fattori statisticamente significativi per tutti e tre i parametri sono l'età, l'abitudine al fumo, la stadiazione T, la presenza ed il numero dei linfonodi ENE+ ed infine l'infiltrazione della cartilagine cricoide.

Per gli outcomes di OS e RFS l'abitudine all'alcool è un predittore statisticamente significativo di outcome positivo (rispettivamente $p=0,031$ e $p=0,011$); l'infiltrazione dei muscoli della lingua è, al contrario, un predittore negativo (rispettivamente $p=0,006$ e $p=0,006$).

Il carico linfonodale è un predittore avverso statisticamente significativo per DSS e RFS (rispettivamente $p=0,004$ e $p=0,010$).

Degna di nota è l'assenza di valore predittivo statisticamente significativo per l'alterazione della motilità o fissità aritenoidea.

Ulteriori risultati dell'analisi univariata con il metodo di regressione Cox sono riportati nelle figure 35.

Characteristic	OS			DSS			RFS		
	HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹	p-value
ARY.motility	0.97	0.44, 2.17	>0.9	0.76	0.24, 2.42	0.6	0.71	0.34, 1.47	0.4
Age	1.08	1.04, 1.13	<0.001	1.06	1.01, 1.13	0.033	1.06	1.02, 1.10	0.002
Gender	0.91	0.28, 3.04	0.9	2.05	0.57, 7.37	0.3	0.99	0.35, 2.80	>0.9
Smoking							1.01	0.51, 2.00	>0.9
Alcohol							0.43	0.22, 0.86	0.017
Smoking.bin	0.28	0.10, 0.74	0.010	0.11	0.04, 0.34	<0.001	0.35	0.13, 0.92	0.032
Alcohol.bin	0.37	0.15, 0.91	0.031	0.34	0.10, 1.24	0.10	0.37	0.17, 0.80	0.011
Subsite	2.50	1.22, 5.15	0.013	1.76	0.66, 4.74	0.3	1.83	1.00, 3.36	0.052
Grade	1.36	0.90, 2.05	0.15	1.16	0.68, 1.99	0.6	1.15	0.83, 1.60	0.4
T	3.71	1.56, 8.79	0.003	4.74	1.32, 17.0	0.017	2.96	1.47, 5.94	0.002
N	1.06	0.85, 1.32	0.6	1.28	0.95, 1.73	0.11	1.18	0.97, 1.42	0.091
ENE	4.43	1.81, 10.8	0.001	6.94	2.22, 21.7	<0.001	5.55	2.41, 12.8	<0.001
ENEpositive.number	1.24	1.05, 1.45	0.011	1.31	1.09, 1.58	0.005	1.26	1.08, 1.48	0.005
DOI	1.01	0.93, 1.09	0.8	1.00	0.89, 1.12	>0.9	1.01	0.94, 1.09	0.7
Nodal.burden	1.11	0.98, 1.25	0.10	1.20	1.06, 1.36	0.004	1.17	1.04, 1.31	0.010
PNI	0.99	0.29, 3.41	>0.9	0.66	0.14, 3.23	0.6	1.18	0.35, 3.99	0.8
LVI	0.89	0.32, 2.50	0.8	1.14	0.23, 5.64	0.9	1.13	0.42, 3.09	0.8
Margins	0.18	0.02, 1.34	0.094	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.14	0.02, 1.07	0.058
Supraglottis	0.92	0.39, 2.20	0.9	278,065,0	0.00, Inf	>0.9	0.89	0.42, 1.85	0.7
Glottis	1.13	0.27, 4.77	0.9	75,187,69	0.00, Inf	>0.9	0.70	0.25, 1.99	0.5
Subglottis	1.00	0.47, 2.14	>0.9	0.93	0.32, 2.69	0.9	0.83	0.43, 1.61	0.6
BOT.or.vallecula	0.84	0.29, 2.43	0.7	0.81	0.18, 3.62	0.8	1.98	0.93, 4.21	0.077
Pyriform.sinus	0.45	0.14, 1.50	0.2	0.28	0.04, 2.13	0.2	0.86	0.38, 1.98	0.7
Postcricoid.area	2.45	0.74, 8.19	0.14	1.47	0.19, 11.3	0.7	1.64	0.50, 5.35	0.4
Preepiglottic.space	0.96	0.43, 2.15	>0.9	1.93	0.68, 5.52	0.2	1.10	0.56, 2.18	0.8
Superior.paraglottic.space	0.92	0.39, 2.20	0.9	278,065,0	0.00, Inf	>0.9	0.89	0.42, 1.85	0.7
Inferior.paraglottic.space	0.86	0.40, 1.85	0.7	0.93	0.32, 2.69	0.9	0.74	0.38, 1.44	0.4
Thyroid.cart	1.64	0.77, 3.49	0.2	2.06	0.71, 5.97	0.2	1.56	0.81, 3.00	0.2
Cricoid.cart	4.37	1.93, 9.85	<0.001	4.63	1.54, 13.9	0.006	3.76	1.78, 7.92	<0.001
Arytenoid.cart	0.77	0.34, 1.77	0.5	1.23	0.34, 4.41	0.8	0.93	0.45, 1.93	0.8
Tongue.muscles	23.6	2.45, 227	0.006	0.00	0.00, Inf	>0.9	23.6	2.45, 227	0.006
Prelaryngeal.tissues	0.68	0.29, 1.62	0.4	0.77	0.24, 2.46	0.7	1.10	0.55, 2.21	0.8
Thyroid	5.83	0.75, 45.2	0.091	0.00	0.00, Inf	>0.9	3.56	0.47, 26.8	0.2
Trachea	1.01	0.14, 7.47	>0.9	1.88	0.25, 14.5	0.5	1.18	0.16, 8.63	0.9
Induction.CT	1.54	0.20, 11.7	0.7	3.27	0.41, 26.2	0.3	0.98	0.13, 7.28	>0.9
treatment.bin	1.22	0.53, 2.80	0.6	0.92	0.31, 2.74	0.9	0.79	0.41, 1.56	0.5
treatment.type	1.12	0.78, 1.61	0.6	0.98	0.61, 1.58	>0.9	0.95	0.71, 1.28	0.8
surgery.type	1.08	0.91, 1.29	0.4	1.04	0.82, 1.31	0.7	1.00	0.87, 1.15	>0.9
AdjuvantRT	0.98	0.46, 2.11	>0.9	0.89	0.31, 2.57	0.8	0.92	0.47, 1.79	0.8
AdjuvantCT	0.91	0.21, 3.85	0.9	0.85	0.11, 6.50	0.9	0.67	0.16, 2.81	0.6
Salvage	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	1.46	0.45, 4.79	0.5

Figura 35. Tabella dell'analisi della sopravvivenza univariata a 24 e 60 mesi riferita a OS, DSS e RFS.

È stato creato un modello di analisi multivariata secondo il metodo di regressione Cox per i tre outcomes precedentemente analizzati dopo aver eseguito una selezione per gradi delle covarianti

L'età e l'infiltrazione della cartilagine cricoide si rivelano essere due covariate fortemente significative ed indipendenti in tutti gli outcomes di sopravvivenza, dando prova della loro importanza nei carcinomi laringei con alterazione della motilità aritenoidea.

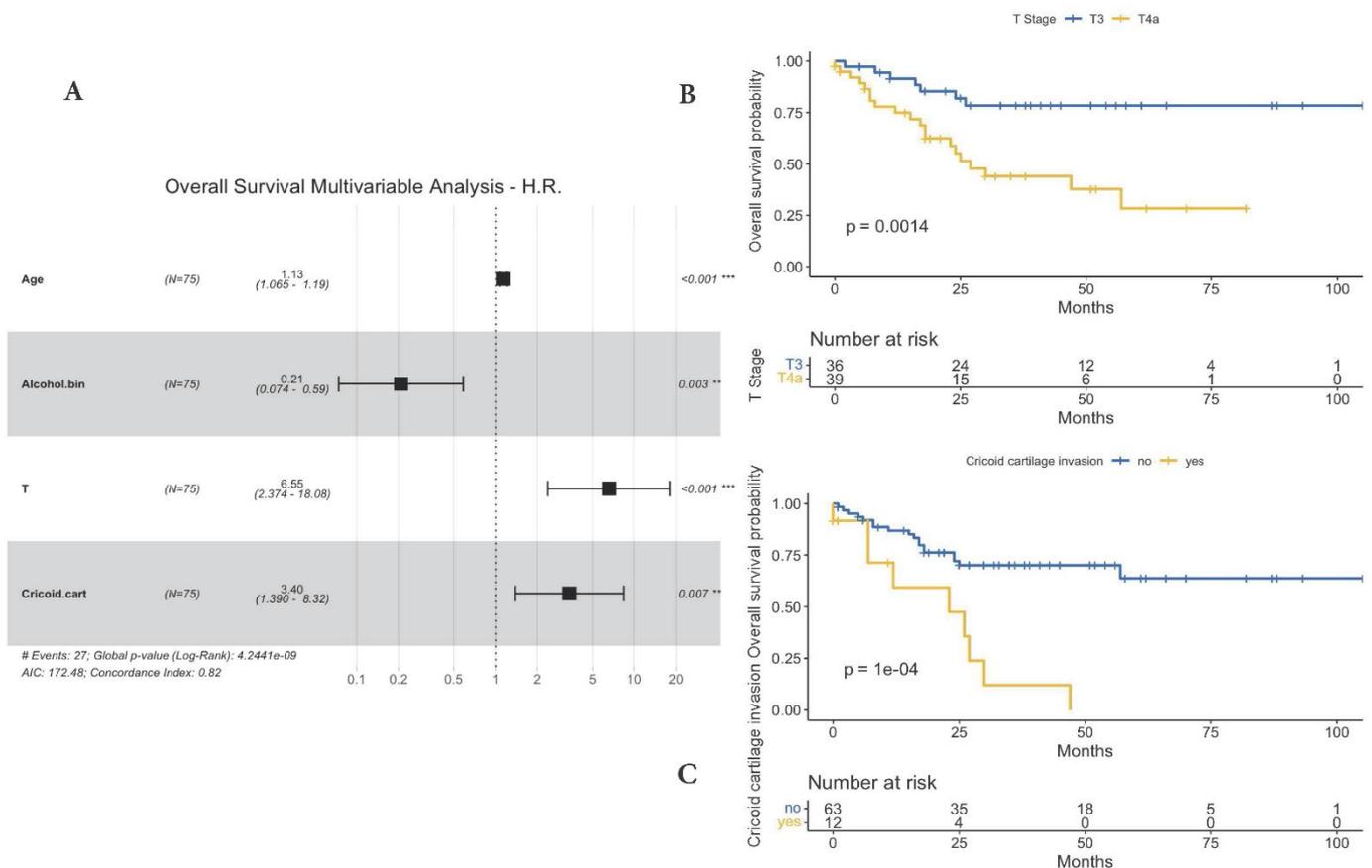


Figura 36. A) Forrest plot analisi multivariata per OS. B) Kaplan-meier dell'Overall survival per stadiazione T. C) Kaplan-meier dell'Overall survival per invasione della cartilagine cricoide

Il parametro T e l'abitudine al consumo di alcool si dimostrano essere due covariate statisticamente significative ed indipendenti per gli outcomes di OS e RFS.

Interessanti sono la significatività ed indipendenza del numero dei linfonodi come covariata nell'outcome DSS (HR=1.47, $p < 0.001$) e della positività ENE nell'outcome RFS (HR=3.75, $p = 0.004$).

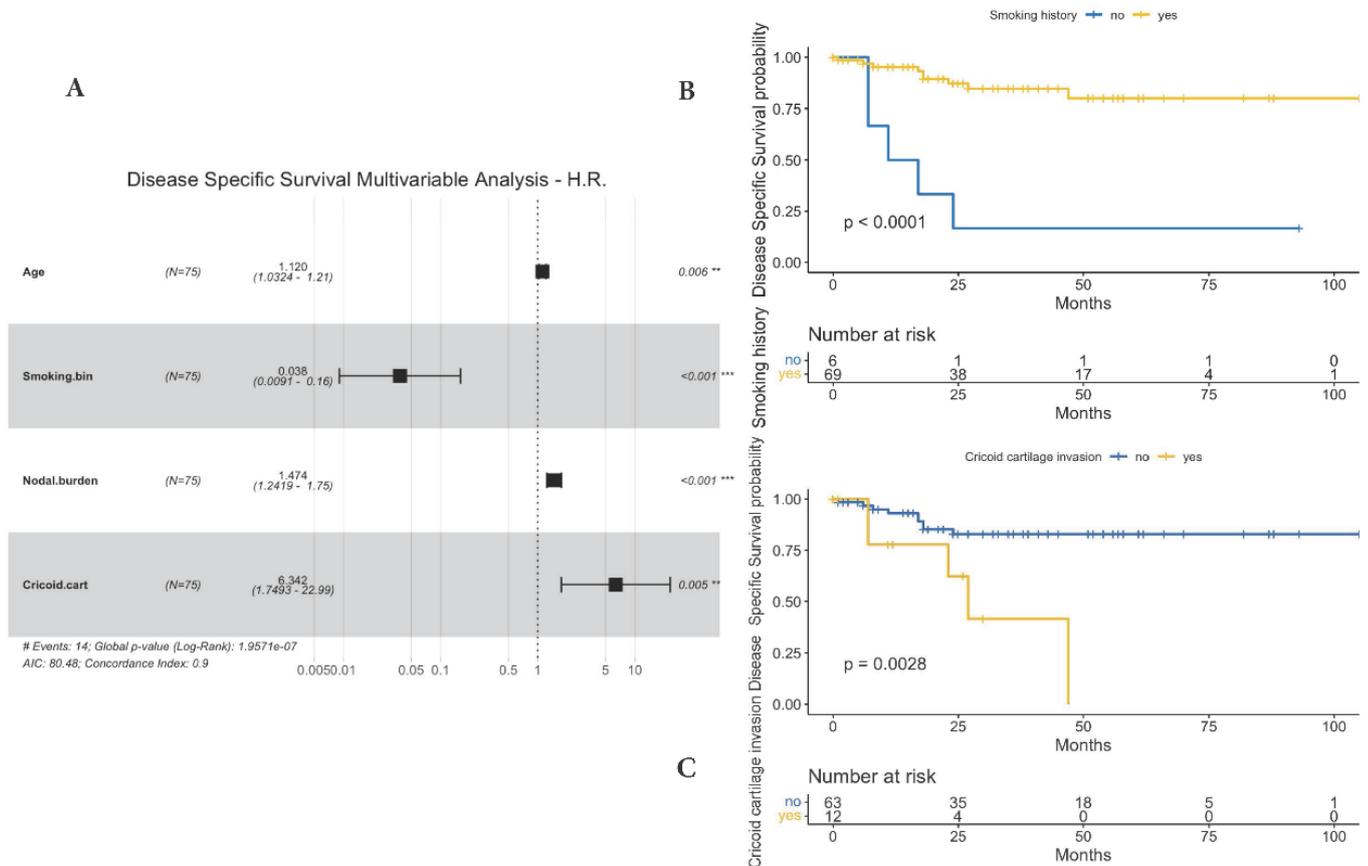


Figura 37. A) Forrest plot analisi multivariata per DSS. B) Kaplan-meier della DSS per storia di tabagismo. C) Kaplan-meier della DSS per invasione della cartilagine cricoide.

Il tabagismo si è rivelato essere una covariata significativa ed indipendente solamente nell'outcome di DSS (HR=0.004, $p < 0.001$).

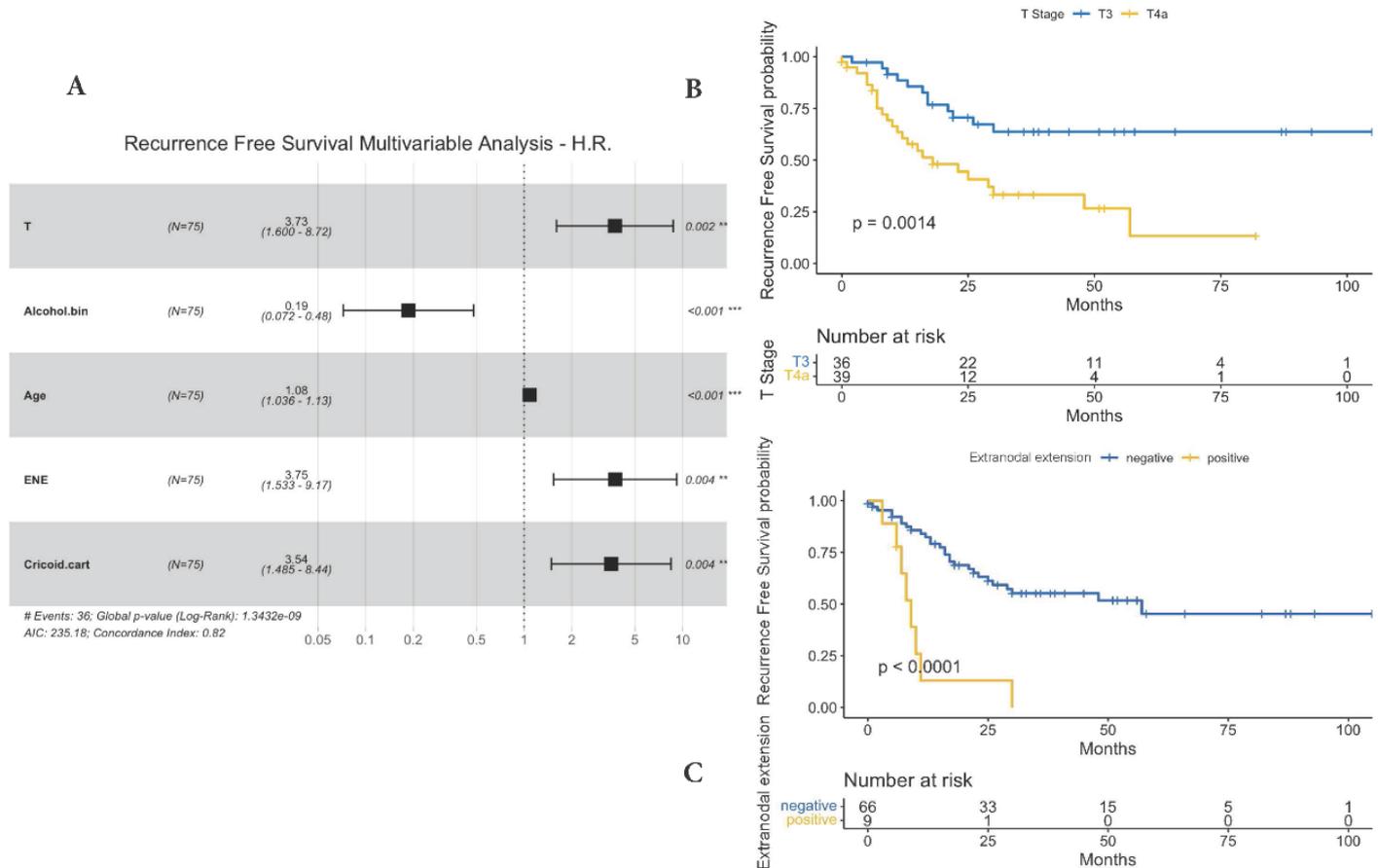


Figura 38. A) Forrest plot analisi multivariata per RFS. B) Kaplan-meier della RFS per invasione stadiazione T. C) Kaplan-meier della RFS per invasione della cartilagine cricoide.

4 DISCUSSIONE

Lo studio del 1981 eseguito dal “Department of Veteran Affairs”⁸³ ha studiato un gruppo di pazienti affetti da carcinoma laringeo localmente avanzato e ha dimostrato l’efficacia della prima linea terapeutica di preservazione d’organo in alternativa all’intervento di laringectomia totale: l’esecuzione di chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (o radio-chemioterapia).

Successivamente gli studi eseguiti dal “Radiation Therapy Oncology Group” (RTOG)^{66,78} hanno mostrato una miglior preservazione d’organo nei pazienti trattati con

cicli di chemioradioterapia concomitante eseguita con cisplatino, rendendola una delle strategie di preservazione d'organo più frequentemente utilizzate.

Contemporaneamente sono state affinate alcune alternative chirurgiche alla laringectomia totale, come le laringectomie parziali orizzontali (sviluppate negli anni 70 da Mayer-Piquet) e le resezioni endoscopiche, in grado di preservare l'organo.⁸⁴

Ulteriori studi prospettici hanno dimostrato un'associazione tra l'intervento di laringectomia totale ed una inferiore qualità della vita in ambito psicosociale e fisico.^{85,86}

Nell'ultima decade, come risultato degli studi precedentemente citati, la gestione dei carcinomi di III e IV stadio ha iniziato a seguire un approccio conservativo mettendo maggiore enfasi sugli outcomes funzionali di preservazione d'organo.

Attualmente il tasso di sopravvivenza generalizzato a 5 anni è pari al 61%, un dato che non mostra significativi segni di miglioramento in concomitanza con l'avanzare della tecnica chirurgica e chemioradioterapica.^{1,87,88} Nonostante i numerosi studi sull'impatto di questi cambiamenti sui tassi di sopravvivenza non è ancora chiara quale ne sia la causa.⁸⁹

Hoffman et al⁸⁸ e Cosetti et al⁹⁰ hanno postulato l'ipotesi che questa tendenza derivi da peggiori tassi di sopravvivenza in pazienti con carcinoma laringeo localmente avanzato che sono stati sottoposti a terapia non chirurgica.

Considerando i risultati dei recenti studi racchiusi nelle compendio che l'“American Society of Clinical Oncology” (ASCO) ha pubblicato,⁹¹ compaiono due raccomandazioni riguardo il trattamento dei carcinomi laringei T3-T4.

La raccomandazione 2.2 enuncia:” For selected patients with extensive T3 or large T4a lesions and/or poor pretreatment laryngeal function, better survival rates and quality of

life may be achieved with total laryngectomy rather than with organ-preservation approaches and may be the preferred approach”.

La raccomandazione 4.1 enuncia;” There are no validated markers that consistently predict outcomes of larynx-preservation therapy. However, patients with a non functional larynx (eg, extensive T3 or T4a) or tumor penetration through cartilage into surrounding soft tissues are considered poor candidates for a larynx-preservation approach. Primary surgery, usually total laryngectomy, is commonly recommended in this setting”.

Mentre la prima raccomandazione risulta essere chiara e supportata da studi prospettici randomizzati, la seconda non risulta ugualmente comprensibile, lasciando spazio ad interpretazioni soprattutto riguardo alla definizione di laringe non funzionale. In risposta al documento di posizione della ASCO sono state pubblicate numerose ricerche volte ad individuare una più chiara indicazione per poter identificare il limite effettivo della chirurgia conservativa e bilanciare al meglio gli outcomes di sopravvivenza con quelli di funzionalità residua laringea.

Nel 2019 e nel 2018 sono stati eseguiti altri due studi retrospettivi in cui è stata raccolta una popolazione di pazienti affetti da carcinoma laringeo trattati con una laringectomia parziale orizzontale, non selezionati secondo la motilità aritenoidea.^{2,92} Dalle analisi statistiche è emersa una forte correlazione negativa tra la compartimentalizzazione posteriore e gli outcomes di sopravvivenza. Inizialmente, questo dato venne interpretato in maniera parziale, attribuendo ai tumori con compartimentalizzazione posteriore e conseguente fissità aritenoidea, un atteggiamento biologico più aggressivo; la compartimentalizzazione posteriore venne interpretata come una controindicazione all'esecuzione di terapia chirurgica di preservazione d'organo.

Successivamente, nel 2020, uno studio multicentrico retrospettivo ha dimostrato come l'intervento di laringectomia totale non impatti sulla sopravvivenza dei pazienti con diversa compartimentalizzazione quanto una laringectomia parziale orizzontale avrebbe fatto.⁴⁴

La compartimentalizzazione della lesione neoplastica e la motilità delle aritenoidi risultano, secondo uno studio di Succo et al⁵⁰, un semplice ma efficace parametro in grado di identificare i carcinomi in stadio intermedio avanzato efficacemente elegibili di OPHL, ovvero quelli con stadiazione cT3 a compartimentalizzazione anteriore ed aritenoidi mobili. Secondo lo studio è comunque possibile intraprendere una terapia chirurgica di preservazione d'organo anche nei carcinomi cT4a a compartimentalizzazione anteriore e fisiologica motilità aritenoidea ma dopo una accurata analisi e valutazione.

La lettura critica degli studi sull'impatto prognostico della compartimentalizzazione posteriore ha mostrato come esistano dei sottogruppi di pazienti T3 e T4 che non ricevono ancora la terapia migliore in termini di sopravvivenza generale o di funzionalità laringea residua poiché non sono stati ancora individuati dei fattori prognostici affidabili. Idealmente un fattore prognostico implicato nella scelta della terapia dovrebbe essere deducibile al termine dell'iter diagnostico, prima di intraprendere una terapia, di qualunque tipo essa sia; ad oggi, per la maggior parte dei tumori squamosi del distretto testa-collo, i fattori prognostici più rilevanti vengono definiti alla luce dell'esame istologico definitivo.

La fissità aritenoidea, considerata ma non esclusivamente selezionata come fattore nelle popolazioni demografiche dei precedenti studi, si mostra essere uno dei possibili fattori

prognostici in grado di stratificare la stadiazione AJCC TNM in ulteriori sottopopolazioni elegibili per la chirurgia di preservazione d'organo.

Nello studio oggetto della mia tesi sono stati quindi analizzati 75 pazienti con alterazione della motilità aritenoidea e trattati conseguentemente alle Linee Guida NCCN³¹ ed in base all'alterazione della motilità aritenoidea.

Analizzando le curve di sopravvivenza in relazione al parametro della motilità aritenoidea non si evidenziano alterazioni negli end-points statisticamente significative. L'assenza di un aumento di mortalità associato alla fissità aritenoidea è prova di come i pazienti siano stati trattati correttamente, annullando il gap di sopravvivenza ed evidenziando come la fissità aritenoidea sia un fattore prognostico efficace nel selezionare sottopopolazioni elegibili di trattamento chirurgico di preservazione d'organo.

La motilità aritenoidea non solo è un valido fattore e cofattore prognostico ma anche un valore di facile riscontro clinico, eseguibile tramite l'ausilio di una video-fibro-endoscopia. È un parametro valutabile preoperatorialmente; permette quindi al team multidisciplinare di bilanciare l'aggressività terapeutica con la preservazione d'organo in maniera precoce e efficace, riducendo la necessità di eseguire terapia adiuvante.

Analizzando l'impatto dell'estensione tumorale si evince quanto l'invasione della cartilagine cricoide incida sugli outcomes di sopravvivenza generale, di sopravvivenza specifica da malattia e di tempo libero da recidiva.

L'infiltrazione della cartilagine cricoide potrebbe quindi risultare un importante fattore da tenere in considerazione nel pianificare una strategia di preservazione d'organo o meno. Una probabile spiegazione per l'importante effetto negativo che l'infiltrazione della cartilagine cricoide ha sui vari outcomes, potrebbe essere spiegato dall'evidenza

che la regione sottoglittica abbia una rete linfo-vascolare sottomucosa maggiormente rappresentata rispetto alla glottide; di conseguenza una neoplasia estesa in tale sede svilupperebbe più precocemente metastasi regionali.⁹³

È inoltre rilevante come il parametro T, nonostante sia una covariata statisticamente significativa ed indipendente per OS e RFS, non sia ugualmente efficace nel predire un outcome di DSS quanto l'invasione della cartilagine cricoide. Il parametro T, definito dall'ottava edizione della AJCC TNM STAGING SYSTEM³⁰, risulta comunque di significativo impatto sull'OS [HR=6.55, (p<0.001)] e RFS [HR=3.73, p=0.002] confermandone l'efficace ruolo come fattore prognostico nei 24 e 60 mesi.

Il tabagismo e l'abitudine al consumo di alcool sono fattori prognostici positivi nei pazienti affetti da carcinoma laringeo per via della presunta predisposizione allo sviluppo di malattie neoplastiche e alla minor immunocompetenza dei soggetti che sviluppano la neoplasia senza essersi esposti ai due importanti fattori di rischio.

Choi et al⁹⁴ hanno analizzato l'impatto dell'interessamento linfonodale sulla terapia nei carcinomi T4 N0-N1 evidenziando migliori outcomes di sopravvivenza per i trattamenti chirurgici mentre i risultati della chemioradioterapia, benché meno efficaci in N0-N1, restavano stabili per le neoplasie con un maggiore interessamento linfonodale.

Uno studio eseguito da Patel et al⁹⁵ ha evidenziato come anche per i tumori di stadiazione inferiore a T4 vi fosse un forte impatto protettivo della chemioterapia sul trattamento dei carcinomi caratterizzati da un elevato carico linfonodale.

Ulteriori studi⁴⁴ hanno dimostrato un forte impatto dell'interessamento linfonodale sull'outcome di LRRFS: dimostrando un Hazard ratio pari ad 1,2 ($p=0.002$) ad ogni singolo linfonodo interessato.

Secondo questi studi si può affermare che un adeguato controllo locoregionale sia più appropriato nei casi di scarso interessamento linfonodale e che, invece, i tumori caratterizzati da numerose metastasi linfonodali incorrono in un più elevato rischio di recidiva a distanza suggerendo l'importanza della chemioradioterapia nella gestione di queste neoplasie.⁹⁴

Secondo quanto riscontrato dall'analisi multivariata eseguita sulla popolazione campione è stato possibile individuare il carico linfonodale come un'importante covariata indipendente e statisticamente significativa nella sopravvivenza specifica da malattia [HR=1.47, ($p<0.001$)].

I dati riscontrati sono in linea con quanto evidenziato dalle precedenti pubblicazioni, mostrando però un impatto sulla sopravvivenza specifica da malattia più elevato rispetto agli studi precedentemente eseguiti.⁴⁴

Dall'analisi delle variabili associate all'interessamento linfonodale è emerso come la presenza di linfonodi con estensione extranodale (ENE+) sia un fattore prognostico negativo per quanto riguarda il tempo libero da recidiva di malattia neoplastica [HR=3.75 ($p=0.004$)]. Questo risultato concorda con studi precedentemente eseguiti^{44,96} che ne sottolineano l'associazione con un aumento del rischio di recidiva pari a tre volte.

5 CONCLUSIONE

I risultati ottenuti dalle analisi statistiche di questo studio concordano con l'ipotesi che la fissità aritenoidea sia un fattore e cofattore prognostico negativo sugli outcome di sopravvivenza nei pazienti trattati con strategie di preservazione d'organo; per cui, come

sia necessario in tali pazienti, selezionare un trattamento maggiormente intenso, nonostante si tratti di tumori appartenente allo stesso stadio AJCC.³⁰

La motilità aritenoidea si configura essere un parametro clinico di facile riscontro ed eseguibile tramite l'ausilio di una video-fibro-endoscopia. È valutabile preoperatorialmente e permette quindi al team multidisciplinare di bilanciare l'aggressività terapeutica con la preservazione d'organo in maniera precoce ed efficace, riducendo la necessità di eseguire terapia adiuvante.

L'infiltrazione della cartilagine cricoide è un fattore prognostico di rilevante impatto su tutti e tre gli endpoints di sopravvivenza, dotato di capacità predittiva anche nel outcome di DSS in cui il parametro T si è rivelato meno efficace. È quindi un riscontro di particolare interesse che potrebbe essere oggetto di futuri studi con una popolazione più ampia.

Analizzando le analisi multivariate è stata confermata l'utilità dei parametri T e N della stadiazione AJCC UICC TNM³⁰ come robusti fattori prognostici nei carcinomi laringei in stadio intermedio avanzato.

La natura retrospettiva dello studio ed il limitato numero di pazienti selezionati, dovuto alla bassa incidenza del carcinoma laringeo in stadio intermedio avanzato, hanno limitazioni intrinseche nell'evidenziare ulteriori variabili statisticamente significative che potrebbero però essere riscontrate dallo studio multicentrico ARYFIX a cui l'ospedale San Martino di Genova partecipa con lo stesso gruppo demografico selezionato per il presente studio.

Ad avvalorare la significatività dello studio, d'altro canto, vi sono alcuni fattori che ne garantiscono la qualità: tutti i pazienti oggetto dello studio sono stati sottoposti ad una fine valutazione preoperatoria caratterizzata da anamnesi, fibrolaringoscopia e

risonanza magnetica o tomografia computerizzata con mezzo di contrasto, seguiti da analisi istopatologica della lesione e follow-up secondo le linee guida ELS.⁸²

Tutti i pazienti sono stati seguiti in ogni fase del loro percorso di cura dallo stesso gruppo di chirurghi che ha garantito una efficiente continuità assistenziale.

La corte dei pazienti selezionati per lo studio è stata selezionata specificamente alla scorta di alterazione della motilità aritenoidea nell'ambito dello stesso stadio AJCC UICC TNM.

6 RINGRAZIAMENTI

Ringrazio innanzitutto il mio relatore, il professor Giorgio Peretti, ed il mio correlatore, il Professor Filippo Marchi. Ringrazio anche la dottoressa Marta Filauro con la quale è iniziato lo studio ed i medici specializzandi Alberto Vallin ed Alessandro Ioppi.

Ringrazio anche gli altri rappresentanti d'anno senza il cui contributo non avrei preservato la mia sanità mentale.

Ringrazio anche il team di Sciumegu ed il Capitano per avermi guidato durante gli esami più impervi.

La stesura di questo studio ed il traguardo raggiunto non sarebbero stati possibili senza il contributo delle persone a me più care.

Ringrazio quindi i miei genitori, Marco e Paola, e mia sorella Annalisa che con me hanno condiviso i momenti più difficili e che, nonostante questo, non hanno mai smesso di supportarmi e soprattutto di sopportarmi.

Ringrazio i miei nonni Anna e Fortunato che mi hanno accolto durante le più lunghe sessioni e fornito un luogo sicuro dove prepararmi agli esami.

Ringrazio i miei più cari amici con i quali ho avuto la fortuna di condividere questo lungo viaggio: Alberto, Corrado, Erica, Giovanni, Giulia, Luca, Matteo, Sirius e Tommaso.

Ringrazio anche Angelica che ha colmato d'amore ogni mia sofferenza.

Dedico questa tesi a mia nonna, Anna, che è stata il mio faro e fonte d'ispirazione per questi lunghi anni. È grazie a lei che sono riuscito a non arrendermi durante la pandemia ed è sempre grazie a lei che oggi riesco a laurearmi.

Grazie nonna.

7 BIBLIOGRAFIA

1. SEER*Explorer Application. (n.d.). Retrieved May 9, 2022, from https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=46&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&sex=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_display=2
2. Open Partial Horizontal Laryngectomies for T3–T4 Laryngeal Cancer: Prognostic Impact of Anterior vs. Posterior Laryngeal Compartmentalization
Del Bon F, Piazza C, [...] Nicolai P *Cancers* (2019) 11(3)
3. Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories
Succo G, Crosetti E, [...] Rizzotto G *Head & Neck* (2018) 40(9) 1897-1908
4. Borders and topographic relationships of the paraglottic space Reidenbach M
European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (1997) 254(4) 193-195
5. Trattato di Anatomia Umana. G. Anastasi et al. Capitolo 4, pagg. 345-346, capitolo 9, pagg 241-256, capitolo 15, pag 320.
6. Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Thomas Robbins K, Clayman G, [...] Wolf G *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* (2002) 128(7) 751-758
7. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection Robbins K, Shaha A, [...] Day T *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* (2008) 134(5) 536-538

8. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
9. <https://gco.iarc.fr/today/home>
10. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries Sung H, Ferlay J, [...] Bray FCA: A Cancer Journal for Clinicians (2021) 71(3) 209-249
11. IARC Publications Website - Cancer Incidence in Five Continents Volume XI
12. Journal Pre-proof Cancer Screening during COVID-19: A Perspective from NCI's PROSPR consortium Corley D, Sedki M, [...] Haas J (2020)
13. Age-specific larynx cancer incidence rate in the world Charvat H, Saito E Japanese Journal of Clinical Oncology (2021) 51(7) 1181-1182
14. Unequal burden of head and neck cancer in the United States Goodwin W, Thomas G, [...] Hu J Head & Neck (2008) 30(3) 358-371
15. Cancer statistics for African Americans, 2013 DeSantis C, Naishadham D, Jemal ACA: A Cancer Journal for Clinicians (2013) 63(3) 151-166
16. Global, regional, and national burden of respiratory tra cancers and associated risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 Ebrahimi H, Aryan Z, [...] Naghavi M The Lancet Respiratory Medicine (2021) 9(9) 1030-1049
17. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type Kuper H, Boffetta P, Adami H Journal of Internal Medicine (2002) 252(3) 206-224
18. Alcohol and cancer Boffetta P, Hashibe M The Lancet Oncology (2006) 7(2) 149-156

19. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers Bosetti C, Gallus S, [...] La Vecchia C *British Journal of Cancer* (2002) 87(5) 516
20. ASBESTOS AND LARYNGEAL CARCINOMA Stell P, McGill T *The Lancet* (1973) 302(7826) 416-417
21. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D *Journal of Occupational and Environmental Medicine* (2012) 54(1) 71-84
22. Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices Di Maso M, Talamini R, [...] Polesel J *Annals of Oncology* (2013) 24(12) 3107-3112
23. Involvement of Laryngopharyngeal Reflux in Select Nonfunctional Laryngeal Diseases: A Systematic Review Lechien J, Akst L, [...] Carroll T *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* (2021) 164(1) 37-48
24. Gastroesophageal reflux disease and head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis Eells A, Mackintosh C, [...] Marino M *American Journal of Otolaryngology* (2020) 41(6) 102653
25. Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated with Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis Parsel S, Wu E, [...] McCoul E *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2019) 17(7) 1253-1264.e5
26. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, [...] D'Souza G *International Journal of Cancer* (2017) 140(9) 1968-1975

27. Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Survival in the Context of Human Papillomavirus: A Systematic Review and Meta-analysis Ahmadi N, Ahmadi N, [...] Chin R Cureus (2018) 10(2)
28. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPV6/11/16/18/31/33/45/52 and 58 Sanjosé S, Serrano B, [...] groups V JNCI Cancer Spectrum (2018) 2(4)
29. Epidemiology of laryngeal cancer Cattaruzza M, Maisonneuve P, Boyle P European journal of cancer. Part B, Oral oncology (1996) 32B (5) 293-305
30. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual Amin M, Edge S, [...] Meyer L (2017), 211-212
31. NCCN Guidelines Version 1.2022 Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures Haddad R, Hicks W, [...] Gillison M (2021)
32. Diagnostic accuracy of imaging modalities in detection of histopathological extranodal extension: A systematic review and meta-analysis Abdel-Halim C, Rosenberg T, [...] Godballe C Oral oncology (2021) 114
33. Histopathological Definitions of Extranodal Extension: A Systematic Review Abdel-Halim C, Rosenberg T, [...] Godballe C Head and Neck Pathology (2021) 15(2) 599-607
34. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma Sinha P, Lewis J, [...] Haughey B Cancer (2012) 118(14) 3519-3530
35. Extranodal Extension as an Independent Prognostic factor in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Patients Wang Z, Zeng Q, [...] Hu G Journal of Cancer (2020) 11(24) 7196

36. Prognostic Value of Extranodal Extension in Thyroid Cancer: A Meta-Analysis
Suh S, Pak K, [...] Kim I Yonsei Medical Journal (2016) 57(6) 1324
37. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: A comparative study
Huang D, Johnson C, [...] Grimes M International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics (1992) 23(4) 737-742
38. Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients Dünne A, Müller H, [...] Werner J European Journal of Cancer (2006) 42(12) 1863-1868
39. Description and clinical importance of the lymphatics of the vocal fold Werner J, Schunke M, [...] Tillmann B Otolaryngology - Head and Neck Surgery (1990) 102(1) 13-19
40. Prognostic Significance of Depth of Invasion in Cancer of the Larynx Yilmaz T, Hoşal A, [...] Ayas K The Laryngoscope (1998) 108(5) 764-768
41. Laryngeal Cancer Treatment (Adult) (PDQ®) Board P (2022) (Md) 1-25
42. Bradford, C. R., Ferlito, A., Devaney, K. O., Mäkitie, A. A., & Rinaldo, A. (2020). Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 5(1), 74. <https://doi.org/10.1002/LIO2.353>
43. Kiliç, C., Tunçel, Ü., Kaya, M., Cömert, E., & Özlügedik, S. (2016). Long-term results of partial laryngectomized patients. Journal of Craniofacial Surgery, 27(7), E698–E701. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003023>
44. Marchi, F., Missale, F., Sampieri, C., Filauro, M., Iandelli, A., Parrinello, G., Incandela, F., Smeele, L. E., van den Brekel, M. W. M., del Bon, F., Nicolai, P., Piazza, C., & Peretti, G. (2020). Laryngeal Compartmentalization Does Not

- Affect the Prognosis of T3-T4 Laryngeal Cancer Treated by Upfront Total Laryngectomy. *Cancers* 2020, Vol. 12, Page 2241, 12(8), 2241. <https://doi.org/10.3390/CANCERS12082241>
45. Som, M. L. (1975). Cordal cancer with extension to vocal process. *The Laryngoscope*, 85(8), 1298–1307. <https://doi.org/10.1288/00005537-197508000-00005>
 46. Hirano, M., Kurita, S., Matsuoka, H., & Tateishi, M. (2009). Vocal Fold Fixation in Laryngeal Carcinomas. [Http://Dx.Doi.Org/10.3109/00016489109137418](http://Dx.Doi.Org/10.3109/00016489109137418), 111(2), 449–454. <https://doi.org/10.3109/00016489109137418>
 47. Kirchner, J. A., & Carter, D. (1987). Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Oto-Laryngologica*, 103(5–6), 503–513.
 48. Prades, J. M., Dumollard, J. M., Timoshenko, A. P., Durand, M., & Martin, C. (2000). Descriptive anatomy of the cricoarytenoid articulation: application to articular dynamics in carcinology. *Surgical and Radiologic Anatomy: SRA*, 22(5–6), 277–282. <https://doi.org/10.1007/S00276-000-0277-Y>
 49. Brasnu, D., Laccourreye, H., Dulmet, E., & Jaubert, F. (1990). Mobility of the vocal cord and arytenoid in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx: an anatomical and clinical comparative study. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 69(5), 324–330.
 50. Arytenoid Fixation in Laryngeal Cancer: Radiological Pictures and Clinical Correlations with Respect to Conservative Treatments Succo G, Cirillo S, [...] Crosetti E *Cancers* 2019, Vol. 11, Page 360 (2019) 11(3) 360
 51. Piazza, C., Mangili, S., Bon, F. del, Paderno, A., Grazioli, P., Barbieri, D., Perotti, P., Garofolo, S., Nicolai, P., & Peretti, G. (2014). Preoperative clinical

- predictors of difficult laryngeal exposure for microlaryngoscopy: The laryngoscore. *The Laryngoscope*, 124(11), 2561–2567. <https://doi.org/10.1002/LARY.24803>
52. Incandela, F., Paderno, A., Missale, F., Laborai, A., Filauro, M., Mora, F., del Bon, F., Piazza, C., & Peretti, G. (2019). Glottic exposure for transoral laser microsurgery: Proposal of a mini-version of the laryngoscore. *The Laryngoscope*, 129(7), 1617–1622. <https://doi.org/10.1002/LARY.27525>
53. Hamilton, N., Elmiyeh, B., & Sandhu, G. (2010). Patient position for microlaryngoscopy: A trainee survey. *Clinical Otolaryngology*, 35(3), 254–255. <https://doi.org/10.1111/J.1749-4486.2010.02142.X>
54. KLEINSASSER, O. (1961). [A laryngomicroscope for the early diagnosis and differential diagnosis of cancers in the larynx, pharynx and mouth]. *Zeitschrift Fur Laryngologie, Rhinologie, Otologie Und Ihre Grenzgebiete*, 40, 276–279.
55. Remacle, M., & Eckel, H. E. (2010). Surgery of larynx and trachea. In *Surgery of Larynx and Trachea*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-79136-2>
56. Mistry, R. C., Qureshi, S. S., & Kumaran, C. (2005). Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: Quantification and significance. *Journal of Surgical Oncology*, 91(2), 131–133. <https://doi.org/10.1002/JSO.20285>
57. Mannelli, G., Meccariello, G., Deganello, A., Maio, V., Massi, D., & Gallo, O. (2014). Impact of low-thermal-injury devices on margin status in laryngeal cancer. An experimental ex vivo study. *Oral Oncology*, 50(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2013.10.001>

58. Vaculik, M. F., MacKay, C. A., Taylor, S. M., Trites, J. R. B., Hart, R. D., & Rigby, M. H. (2019). Systematic review and meta-analysis of T1 glottic cancer outcomes comparing CO₂ transoral laser microsurgery and radiotherapy. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 48(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S40463-019-0367-2/FIGURES/5>
59. Linee guida TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO. (2018).
60. Sjogren, E., Hendriksma, M., Piazza, C., Hartl, D. M., Suarez, C., Cohen, O., de Bree, R., Quer, M., Poorten, V. vander, Rodrigo, J. P., Civantos, F., Genden, E., Kowalski, L. P., Makitie, A., Shaha, A., Takes, R. P., Sanabria, A., Guntinas-Lichius, O., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2022). Voice Outcome After Carbon Dioxide Transoral Laser Microsurgery for Glottic Cancer According to the European Laryngological Society Classification of Cordectomy Types - A Systematic Review. *Journal of Voice : Official Journal of the Voice Foundation*. <https://doi.org/10.1016/J.JVOICE.2022.03.003>
61. Colizza, A., Ralli, M., D'Elia, C., Greco, A., & de Vincentiis, M. (2022). Voice quality after transoral CO₂ laser microsurgery (TOLMS): systematic review of literature. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. <https://doi.org/10.1007/S00405-022-07418-3>
62. Peretti, G., Piazza, C., Mora, F., Garofolo, S., & Guastini, L. (2016). Reasonable limits for transoral laser microsurgery in laryngeal cancer. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 24(2), 135–139. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000240>

63. Ko, E. C., Genden, E. M., Misiukiewicz, K., Som, P. M., Kostakoglu, L., Chen, C. T., Packer, S., & Kao, J. (2012). Toxicity profile and clinical outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy prior to concurrent chemoradiation. *Oncology Reports*, 27(2), 467–474. <https://doi.org/10.3892/OR.2011.1512>
64. Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designé, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. *Lancet* (London, England), 355(9208), 949–955.
65. Pignon, J. P., Maître, A. le, Maillard, E., & Bourhis, J. (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 92(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2009.04.014>
66. Forastiere, A. A., Zhang, Q., Weber, R. S., Maor, M. H., Goepfert, H., Pajak, T. F., Morrison, W., Glisson, B., Trotti, A., Ridge, J. A., Thorstad, W., Wagner, H., Ensley, J. F., & Cooper, J. S. (2013). 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. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(7), 845–852. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6097>
67. Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designé, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma:

- three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. *Lancet* (London, England), 355(9208), 949–955.
68. Lefebvre, J. L., Chevalier, D., Lubinski, B., Kirkpatrick, A., Collette, L., & Sakhmoud, T. (1996). Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(13), 890–899. <https://doi.org/10.1093/JNCI/88.13.890>
69. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., Spaulding, M., Laramore, G. E., Endicott, J. W., McClatchey, K., & Henderson, W. G. (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 324(24), 1685–1690. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106133242402>
70. Hanna, G. J., Haddad, R. I., & Lorch, J. H. (2013). Induction chemotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: past, present, future? *The Oncologist*, 18(3), 288–293. <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2012-0286>
71. Argiris, A., Haraf, D. J., Kies, M. S., & Vokes, E. E. (2003). Intensive concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer with 5-Fluorouracil- and hydroxyurea-based regimens: reversing a pattern of failure. *The Oncologist*, 8(4), 350–360. <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.8-4-350>

72. Pignon, J. P., le Maître, A., & Bourhis, J. (2007). Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 69(2 Suppl). <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2007.04.088>
73. Pignon, J. P., Maître, A. le, Maillard, E., & Bourhis, J. (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 92(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2009.04.014>
74. Wendt, T. G., Grabenbauer, G. G., Rödel, C. M., Thiel, H. J., Aydin, H., Rohloff, R., Wustrow, T. P. U., Iro, H., Popella, C., & Schalhorn, A. (1998). Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(4), 1318–1324. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1318>
75. Munro, A. J. (1995). An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *British Journal of Cancer*, 71(1), 83–91. <https://doi.org/10.1038/BJC.1995.17>
76. El-Sayed, S., & Nelson, N. (1996). Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14(3), 838–847. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.838>

77. Merlano, M., Benasso, M., Corvò, R., Rosso, R., Vitale, V., Blengio, F., Numico, G., Margarino, G., Bonelli, L., & Santi, L. (1996). Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(9), 583–589. <https://doi.org/10.1093/JNCI/88.9.583>
78. Adelstein, D. J., Li, Y., Adams, G. L., Wagner, H., Kish, J. A., Ensley, J. F., Schuller, D. E., & Forastiere, A. A. (2003). An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(1), 92–98. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.008>
79. Browman, G. P., Cripps, C., Hodson, D. I., Eapen, L., Sathya, J., & Levine, M. N. (1994). Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 12(12), 2648–2653. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.12.2648>
80. McNeil, B. J., Weichselbaum, R., & Pauker, S. G. (1981). Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 305(17), 982–987. <https://doi.org/10.1056/NEJM198110223051704>
81. ECOG Performance Status Scale - ECOG-ACRIN Cancer Research Group. (n.d.). Retrieved May 9, 2022, from <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>

82. Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Quer M. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Sep;271(9):2469-79. doi: 10.1007/s00405-014-2966-x. Epub 2014 Mar 9. PMID: 24609733.
83. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., Spaulding, M., Laramore, G. E., Endicott, J. W., McClatchey, K., & Henderson, W. G. (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 324(24), 1685–1690. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106133242402>
84. Weinstein, G. S., El-Sawy, M. M., Ruiz, C., Dooley, P., Chalian, A., El-Sayed, M. M., & Goldberg, A. (2001). Laryngeal Preservation With Supracricoid Partial Laryngectomy Results in Improved Quality of Life When Compared With Total Laryngectomy. *The Laryngoscope*, 111(2), 191–199. <https://doi.org/10.1097/00005537-200102000-00001>
85. Laccourreye, O., Malinvaud, D., Holsinger, F. C., Consoli, S., Ménard, M., & Bonfils, P. (2012). Trade-off between survival and laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: the otorhinolaryngology patient's perspective. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 121(9), 570–575. <https://doi.org/10.1177/000348941212100902>
86. Terrell, J. E., Fisher, S. G., & Wolf, G. T. (1998). Long-term Quality of Life After Treatment of Laryngeal Cancer. *Archives of Otolaryngology–Head &*

Neck Surgery, 124(9), 964–971.
<https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.124.9.964>

87. Patel, S. A., Qureshi, M. M., Dyer, M. A., Jalisi, S., Gregory Grillone, ;, & Truong, M. T. (2019). Comparing Surgical and Nonsurgical Larynx-Preserving Treatments With Total Laryngectomy for Locally Advanced Laryngeal Cancer. *Cancer*, 125, 3367–3377. <https://doi.org/10.1002/cncr.32292>
88. Hoffman, H. T., Porter, K., Karnell, L. H., Cooper, J. S., Weber, R. S., Langer, C. J., Ang, K. K., Gay, G., Stewart, A., & Robinson, R. A. (2006). Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. *The Laryngoscope*, 116(S111), 1–13. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000236095.97947.26>
89. Cosetti, M., Yu, G. P., & Schantz, S. P. (2008). Five-Year Survival Rates and Time Trends of Laryngeal Cancer in the US Population. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 134(4), 370–379. <https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.134.4.370>
90. Forastiere, A. A., Ismaila, N., Lewin, J. S., Nathan, C. A., Adelstein, D. J., Eisbruch, A., Fass, G., Fisher, S. G., Laurie, S. A., Le, Q. T., O'Malley, B., Mendenhall, W. M., Patel, S., Pfister, D. G., Provenzano, A. F., Weber, R., Weinstein, G. S., & Wolf, G. T. (2018). Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(11), 1143–1169. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.7385>

91. Chen, A. Y., & Halpern, M. (2007). Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 133(12), 1270–1276. <https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.133.12.1270>
92. Spector, J. G., Sessions, D. G., Haughey, B. H., Chao, K. S. C., Simpson, J., el Mofty, S., & Perez, C. A. (2001). Delayed Regional Metastases, Distant Metastases, and Second Primary Malignancies in Squamous Cell Carcinomas of the Larynx and Hypopharynx. *The Laryngoscope*, 111(6), 1079–1087. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00028>
93. Coskun H, Mendenhall WM, Rinaldo A, Rodrigo JP, Suárez C, Strojan P, López F, Mondin V, Saba NF, Shaha AR, Smee R, Takes RP, Ferlito A. Prognosis of subglottic carcinoma: Is it really worse? *Head Neck*. 2019 Feb;41(2):511-521. doi: 10.1002/hed.25172. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29947111
94. Choi, Y. S., Park, S. G., Song, E. K., Cho, S. H., Park, M. R., Park, K. U., Lee, K. H., Song, I. C., Lee, H. J., Jo, D. Y., Kim, S., & Yun, H. J. (2016). Comparison of the therapeutic effects of total laryngectomy and a larynx-preservation approach in patients with T4a laryngeal cancer and thyroid cartilage invasion: A multicenter retrospective review. *Head & Neck*, 38(8), 1271–1277. <https://doi.org/10.1002/HED.24438>
95. Patel, S. A., Qureshi, M. M., Dyer, M. A., Jalisi, S., Grillone, G., & Truong, M. T. (2019). Comparing surgical and nonsurgical larynx-preserving treatments with total laryngectomy for locally advanced laryngeal cancer. *Cancer*, 125(19), 3367–3377. <https://doi.org/10.1002/CNCR.32292>

96. Winstein, G. S., Laccourreye, O., Brasnu, D., &
Laccourreye, H. (2000). *Organ Preservation Surgery for Laryngeal
Cancer* (Singular Publishing Group, Ed.). Singular Publishing Group.