



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

## **Tesi di Laurea Sperimentale**

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate

**“Impatto prognostico dell’interessamento della commissura anteriore sul coinvolgimento linfonodale in pazienti affetti da carcinoma squamoso della laringe trattati chirurgicamente: studio retrospettivo multicentrico osservazionale.”**

**Relatore:**

Ch.mo Prof. Giorgio Peretti

**Correlatore:**

Prof. Filippo Marchi

**Candidato/a**

Pasquale Marmo

**Matricola:**

S4957702

*anno accademico 2024/2025*





## INDICE

1. INTRODUZIONE.....	1
2. ANATOMIA DELLA LARINGE.....	1
2.1 Vascolarizzazione ed Innervazione.....	2
2.2 Lo scheletro cartilagineo.....	3
2.3 Suddivisione topografica.....	4
2.4 Le corde vocali.....	5
2.5 La commissura anteriore.....	6
2.6 Lo spazio preepiglottico e lo spazio paraglottico.....	6
2.7 Drenaggio linfatico del collo.....	7
3. LESIONI DELLA LARINGE.....	8
3.1 Lesioni benigne della laringe.....	8
3.2 Carcinoma a Cellule Squamose della Laringe (SCC).....	9
3.2.1 Epidemiologia.....	9
3.2.2 Fattori di rischio.....	10
3.2.3 Istologia.....	12
3.2.4 Presentazione clinica.....	15
3.2.5 Metastasi ai linfonodi cervicali.....	16
3.2.6 Metastasi a distanza.....	17
3.2.7 Stadiazione.....	17
3.2.8 Prognosi e Fattori Predittivi.....	20
4. LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO.....	21
4.1 SCC Glottico.....	22
4.2 SCC Sopraglottico.....	23
4.3 SCC Sottoglottico.....	25
5. OPZIONI TERAPEUTICHE.....	25
5.1 Chirurgia laser endoscopica trans-orale.....	25
5.2 Laringectomie endoscopiche sopraglottiche.....	34
5.3 Open Partial Horizontal Laryngectomies (OPHL).....	37
5.4 Laringectomia totale.....	40
6. FASE SPERIMENTALE.....	42
6.1 Materiali e Metodi.....	42

6.2	Analisi statistica.....	44
6.3	Risultati.....	46
6.3.1	Caratteristiche demografiche della coorte dello studio.....	46
6.3.2	Risultati Oncologici.....	50
6.3.3	Analisi dell'impatto prognostico dell'interessamento della Commissura Anteriore.....	52
6.3.4	Analisi dell'impatto dell'invasione della AC sul pN.....	53
6.3.5	Analisi della sensibilità (Se), specificità (Spe), valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) dell'invasione della AC.....	53
6.4	Discussione.....	54
6.5	Conclusioni.....	61
7	BIBLIOGRAFIA.....	62

## **1. INTRODUZIONE**

I tumori della laringe rappresentano una percentuale significativa dei tumori maligni della testa e del collo e si caratterizzano per un'importante eterogeneità clinica e prognostica. Sebbene vi sia una grande varietà di neoplasie maligne che possano interessare la laringe, l'85% - 95% di queste sono Carcinomi a cellule squamose (SCC).<sup>1</sup>

## **2. ANATOMIA DELLA LARINGE**

La laringe è un organo impari e mediano attraverso il quale avviene sia il passaggio dell'aria che la fonazione. L'organo si trova al davanti della faringe, al di sopra della trachea, al di sotto dell'osso ioide e della lingua. Le dimensioni medie sono di circa 4 cm in altezza e 4 in larghezza, con un diametro antero-posteriore di 3,6 cm, ma possono variare molto in base all'individuo. In proiezione sulla colonna vertebrale corrisponde alle vertebre cervicali dalla III alla VI o VII.<sup>2</sup>

Il margine superiore della laringe è costituito dalla punta ed il margine laterale dell'epiglottide e dal bordo superiore delle pieghe ariepiglottiche. Il margine anteriore è formato dalla membrana tiroioidea e dalla cartilagine tiroidea in regione sopraglottica, dalla cartilagine tiroidea nella regione glottica, dalla membrana cricotiroidea e l'arco anteriore della cartilagine cricoidea nella regione subglottica. Il margine inferiore è dato dal piano orizzontale che passa attraverso il bordo inferiore della cartilagine cricoidea. Il margine posteriore e i laterali sono formati dalla superficie laringea delle pieghe ariepiglottiche, le cartilagini aritenoidee e dalla superficie posteriore dello spazio subglottico, che sarebbe la mucosa che riveste la cartilagine cricoidea.<sup>1</sup>

La forma è di una piramide triangolare con base in alto ed apice che si continua con la trachea. Vediamo, quindi abbiamo una base, un apice, tre facce e tre margini.

La faccia posteriore ha una forma convessa. La sua porzione mediana si presenta sotto forma di una sporgenza verticale e nella parte più alta di questa sporgenza vediamo l'incisura interaritenoidea, che rappresenta la parte posteriore dell'orifizio superiore della laringe. La faccia posteriore è ricoperta dalla tonaca mucosa della faringe. Ad entrambi i lati della parte mediana della faccia posteriore si osservano i recessi piriformi.

Le facce anterolaterali guardano in avanti e verso l'esterno. Al di sotto della cute ritroviamo un tessuto sottocutaneo in cui decorrono le vene giugulari anteriori, la fascia cervicale superficiale e lo strato dei muscoli sottoioidei. Al di sotto dello strato muscolare si trova la ghiandola tiroide, i cui lobi si distendono sulla parte laterale delle facce anterolaterali della laringe.

Il margine anteriore, sulla linea mediana, è molto superficiale. Lungo i margini posteriori destro e sinistro decorre l'arteria carotide comune e, all'esterno di essa, il nervo vago e la vena giugulare interna.

La base si trova al di sotto della radice della lingua e contiene l'adito laringeo, le cui dimensioni variano a seconda di età, genere e condizioni fisiologiche.

L'apice è rappresentato dall'orifizio inferiore della laringe che si continua con la trachea.

### **2.1 Vascolarizzazione ed innervazione**

La vascolarizzazione arteriosa della laringe è data da tre arterie. L'arteria laringea superiore, che decorre insieme al nervo laringeo superiore, la quale dopo aver oltrepassato la membrana tiroidea irrorata la zona sopraglottica. L'arteria laringea inferiore decorre insieme al nervo laringeo ricorrente nel solco tra trachea ed esofago andando a vascolarizzare la zona subglottica. L'arteria cricoidea è, invece, un piccolo ramo che decorre vicino al margine inferiore della cartilagine tiroidea.

Il deflusso venoso è garantito dalle vene laringee superiori e inferiori, le quali poi si versano nella giugulare interna.

La vascolarizzazione linfatica si divide in due compartimenti: la zona sopraglottica viene drenata dai vasi linfatici che fanno capo ai linfonodi cervicali laterali profondi (o giugulari interni), mentre, la zona subglottica, dai linfatici che terminano nei linfonodi sopraclavicolari e sottosternocleidomastoidei, dopo aver drenato nei linfonodi prelaringei e pretracheali.

L'innervazione è fornita dai due nervi laringei, rami del nervo vago. Il nervo laringeo superiore innerva sensitivamente la tonaca mucosa della laringe e motoricamente il

muscolo cricotiroideo. Il nervo laringeo ricorrente innerva tutti gli altri muscoli della laringe. Questi due nervi sono i principali responsabili della fonazione.

### **3. 2.2 Lo scheletro cartilagineo**

Lo scheletro cartilagineo della laringe è formato da nove cartilagini, sei pari: le cartilagini aritenoidee, le corniculate e le cuneiformi; e tre cartilagini impari e mediane: l'epiglottide, la cartilagine tiroidea e quella cricoidea.

Le cartilagini sono tenute insieme da una serie di articolazioni e legamenti e da una serie di muscoli che ne garantiscono il movimento. Le articolazioni possono essere suddivise in estrinseche, attraverso le quali, per mezzo di legamenti estrinseci, le cartilagini sono unite agli organi contigui, e articolazioni intrinseche, che uniscono le cartilagini tra di loro. Le articolazioni intrinseche sono: le articolazioni cricotiroidee; le articolazioni cricoaritenoidee e le articolazioni aricorniculate. Le articolazioni estrinseche sono costituite dall'articolazione della cartilagine tiroidea con l'osso ioide e quella della cricoidea con la trachea. Le cartilagini laringee sono, inoltre, interconnesse da membrane fibroelastiche, che troviamo al di sotto della tonaca mucosa e sono: la membrana quadrangolare, che si estende dal margine laterale dell'epiglottide alla faccia mediale delle cartilagini aritenoidea e corniculata; il cono elastico, il quale origina dall'arco della cartilagine cricoidea e risale verso l'alto restringendosi e terminando con un margine libero bilateralmente. Il margine libero del cono elastico, inspessito, prende il nome di legamento vocale, il quale insieme al muscolo vocale forma la piega vocale o corda vocale vera.

I muscoli della laringe si dividono in intrinseci ed estrinseci. I muscoli estrinseci congiungono le cartilagini laringee con gli organi circostanti e con la loro contrazione imprimono alla laringe dei movimenti d'insieme. Questi sono: il muscolo sternoioideo, il tiroioideo, il costrittore inferiore della faringe e lo stilofaringeo. I muscoli intrinseci, invece, imprimono sei movimenti parziali e consentono il movimento delle cartilagini. Questi sono 13, uno impari, il muscolo aritenoideo trasverso e sei pari: i muscoli aritenoideo obliquo, cricotiroideo, cricoaritenoideo posteriore, cricoaritenoideo laterale, tiroaritenoideo e ariepiglottico. I muscoli cricoaritenoideo laterali e i muscoli cricoaritenoidei posteriori, che dalla cricoide raggiungono i processi muscolari delle

aritenoidi, sono gli attori della fonazione. La cartilagine aritenoidea si muove in base all'azione dei due muscoli: se a contrarsi sono i cricoaritenoidi laterali le corde vocali tendono a chiudersi, perché i processi vocali delle aritenoidi vengono portati in avanti e lateralmente, inclinandoli medialmente e ruotati verso la linea mediana. Viceversa, se a contrarsi sono i cricoaritenoidi posteriori i processi vocali si allontanano e si innalzano, dilatando la rima della glottide. In virtù di ciò, i cricoaritenoidi posteriori vengono chiamati abduttori, in quanto gli unici ad abduire le corde, mentre gli altri muscoli sono adduttori.<sup>2</sup>

### 2.3 Suddivisione topografica

Topograficamente dividiamo la laringe in tre regioni: sopraglottica, glottica e subglottica.

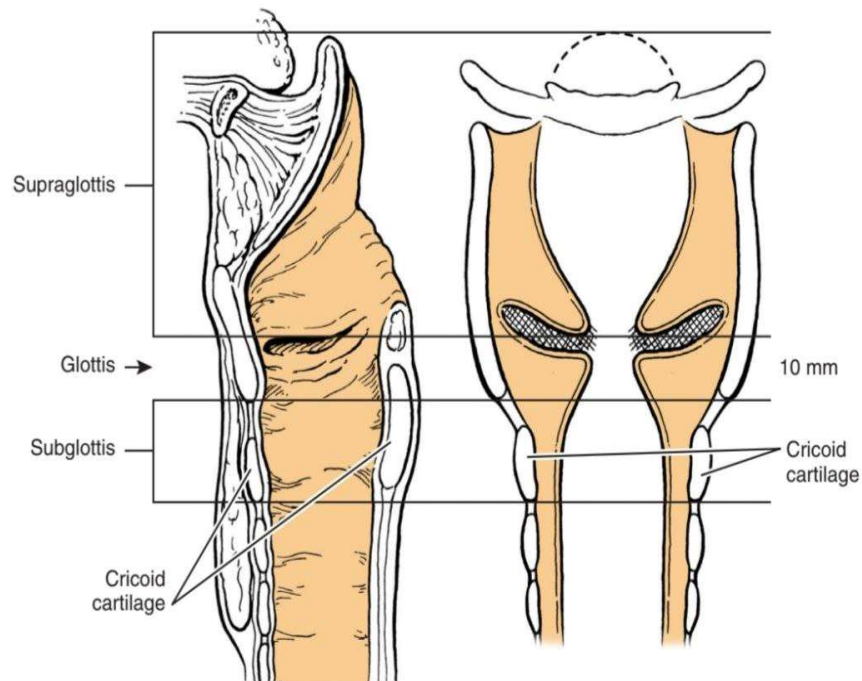


Figura 1

La regione sopraglottica si compone dell'epiglottide sovraioidea ed infraioidea, della superficie laringea delle pieghe ariepiglottiche, le aritenoidi e le false corde vocali. Il limite inferiore della regione sopraglottica è dato dal piano orizzontale passante dal

margine laterale del ventricolo a livello della sua giunzione con la superficie superiore delle vere corde vocali.

La regione glottica è composta da entrambe le superfici delle vere corde vocali, dalla commissura anteriore e da quella posteriore. Il suo limite inferiore è dato dal piano orizzontale passante 1 cm inferiormente al limite inferiore della regione sopraglottica.

La regione subglottica si estende dal limite inferiore della glottide al bordo inferiore della cartilagine cricoidea.<sup>1</sup>

## 2.4 Le corde vocali

Le corde vocali sono quattro pieghe di tessuto fibroelastico, due superiori e due inferiori. Si inseriscono anteriormente nella cartilagine tiroidea e posteriormente in quelle aritenoidee. Le corde inferiori sono più larghe delle superiori e hanno un fascio muscolare che le percorre per la loro intera lunghezza. Sono anche le uniche in grado di congiungersi

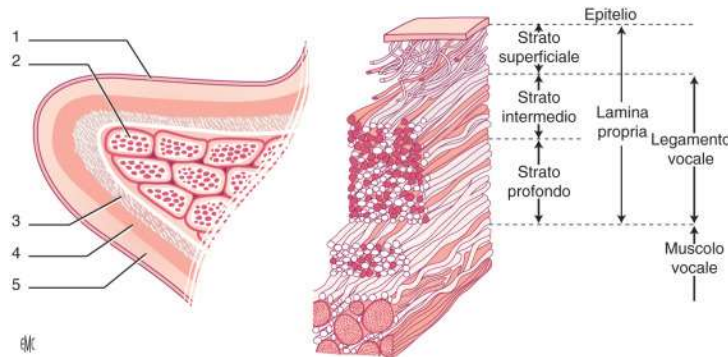


Figura 2

reciprocamente ed è il motivo per il quale vengono considerate come vere corde vocali. Le superiori sono dette pieghe vestibolari o corde vocali false, sono considerate organi accessori e possono essere recise senza alterazioni nella fonazione.

Microscopicamente le corde vocali sono delle strutture multistrato. Dal basso verso l'alto troviamo una componente muscolare, data dal muscolo vocale (porzione mediale del muscolo tiroaritenoidico) che è la struttura portante, poi vi è una componente fibroelastica, il legamento vocale, che si inserisce sul processo vocale delle aritenoidi ed infine uno strato epiteliale. L'epitelio di rivestimento è cilindrico ciliato ad eccezione del margine libero dove è pavimentoso pluristratificato. Questo vibra e si muove al di sopra del

legamento vocale grazie allo Spazio di Reinke, che costituisce lo strato superficiale della lamina propria ed è formato da materiale mucoide atto a garantire il movimento della corda.<sup>3</sup>

## 2.5 La commissura anteriore

La Commissura Anteriore (AC) della laringe potrebbe essere definita anatomicamente come formata ventralmente dalla lamina intermedia della cartilagine tiroidea al di sotto dell'incisura tiroidea superiore. Mentre, dorsalmente, dall'inserzione ventrale delle corde vocali, segnata dalla macula flava anteriore, il legamento di Broyles e il legamento conoide.

Il margine superiore della commissura potrebbe esser dato dall'altezza della cartilagine tiroidea ventralmente, invece, i margini laterali sono delimitati dalla larghezza dell'incisura tiroidea superiore. Il margine posteriore è delimitato dalla macula flava anteriore sul piano glottico e dal bordo inferiore della cartilagine epiglottica sul piano sopraglottico. Il margine inferiore potrebbe esser costituito dal bordo inferiore della cartilagine tiroidea sul piano subglottico. La definizione appena citata della commissura anteriore costituisce una definizione “in sviluppo” della commissura, che potrebbe spiegare alcune specifiche caratteristiche di diffusione dei carcinomi della commissura anteriore.<sup>4,5</sup>

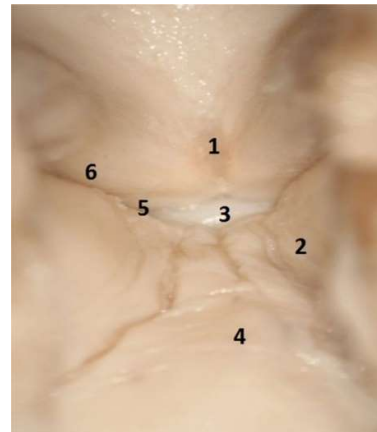


Figura 3 visione endoscopica della commissura anteriore della laringe. 1 Tendine di Broyles dell'epiglottide, 2 corda vocale destra, 3 cavità sovraglottica mediana, 4 livello subglottico, 5 ventricolo laringeo, 6 piega ventricolare sinistra.

## 2.6 Lo spazio preepiglottico e lo spazio paraglottico

A livello laringeo esistono due regioni anatomiche che costituiscono delle vie di diffusione neoplastica. La prima di queste è lo spazio preepiglottico (PES), contenente tessuto adiposo e tessuto connettivo lasso, il quale viene spesso invaso dalle neoplasie. L'infiltrazione avviene perché la cartilagine epiglottica contiene numerose piccole fenestrazioni attraverso le quali le neoplasie originate dall'epiglottide infraioidea possono insinuarsi. Superiormente, però, il legamento ioepiglottico protegge la base linguale dalla

diffusione. I vasi linfatici provenienti da quest'area drenano nei linfonodi del collo bilateralmente, prevalentemente ai livelli II e III.

La seconda regione è lo spazio paraglottico (PGS), che si localizza lateralmente alle corde vere e false e si prolunga lateralmente alla cartilagine tiroidea. Anteriormente è in continuità con il PES ed insieme forniscono un'importante via di diffusione tumorale.<sup>1</sup>

## 2.7 Drenaggio linfatico del collo

Il distretto testa collo contiene un'elaborata rete di linfatici composta da più di 300 linfonodi. Questo drenaggio linfatico origina dalla base del cranio e si continua verso la catena giugulare e poi verso la catena adiacente al nervo accessorio, dove si congiunge con i linfonodi sopraclavicolari. Il tutto poi drena bilateralmente nei vasi venosi. A sinistra direttamente nel dotto toracico e a destra nel dotto linfatico.

La maggior parte delle strutture del collo drena ipsilateralmente, ad eccezione di quelle situate sulla linea mediana. I linfonodi del collo vengono classificati per livelli:

- livello Ia: gruppo dei Sottomentali;
- livello Ib: gruppo dei Sottomandibolari;
- livello II: gruppo dei Giugulari superiori;
- livello III: gruppo dei Giugulari medi;
- livello IVa: gruppo dei Giugulari inferiori;
- livello IVb: gruppo dei Sopraclavicolari mediali;
- livello Va e Vb: gruppo del Triangolo Posteriore;
- livello Vc: gruppo dei Sopraclavicolari laterali;

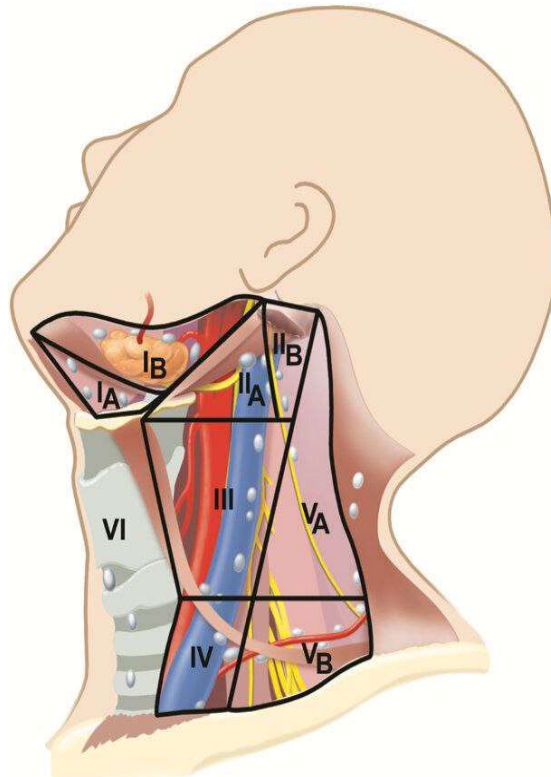


Figura 4

-livello VI: gruppo del Compartimento Anteriore, a sua volta diviso nel gruppo VIa, dei linfonodi giugulari anteriori superficiali, e nel gruppo VIb che contiene i linfonodi prelaringei, pretracheali e paratracheali più profondi;

-livello VII: gruppo del compartimento Prevertebrale. Ulteriormente suddiviso nei gruppi VIIa dei linfonodi Retrofaringei ed il gruppo VIIb dei Retrostiloidei;

-livello VIII: gruppo dei Parotidei;

-livello IX: gruppo dei Buccofaciali;

-livello X: gruppo dei linfonodi Posteriori del Cranio. Suddiviso in Xa, con i Retroauricolari ed i Subauricolari, e Xb, con gli Occipitali.<sup>6</sup>

### **3. LESIONI DELLA LARINGE**

#### **3.1 Lesioni benigne della laringe**

La presenza di caratteristiche citologiche atipiche viene spesso indicata con i termini Neoplasia intraepiteliale laringea, displasia e atipia. Nonostante ciò, l'atipia si riferisce ad anomalie cellulari, mentre la displasia si riferisce a una anomalia cito-architettonica dell'epitelio. La Displasia Laringea è proprio la più precoce anomalia ad avere delle caratteristiche carcinomatose e ne riconosciamo tre gradi: lieve, moderata e severa. Nelle attuali edizioni del WHO esistono tre strategie classificative dei tumori: il sistema della "displasia", il sistema della neoplasia squamosa intraepiteliale (SIN) e la classificazione di Ljubljana.

Friedman e Ferlito hanno invece utilizzato il termine Neoplasia Intraepiteliale Laringea (LIN) includendo sia la displasia che il carcinoma in situ. Secondo questa classificazione possiamo vedere tre gradi di LIN:

- LIN I

Il grado di displasia è minimo o lieve, con una stratificazione cellulare preservata e un'integrità della maturazione cellulare nei primi 2/3 dell'epitelio.

- LIN II

Gradi di displasia moderata. Le anomalie citologiche sono simili alla LIN I ma si estendono a 2/3 dello spessore dell'epitelio. La stratificazione e la differenziazione del terzo superficiale dell'epitelio sono preservate.

- LIN III

Grado di displasia severa e carcinoma in situ. Le cellule non differenziate e non stratificate occupano dai 2/3 a all'intero spessore dell'epitelio. La lesione è sempre contenuta all'interno della lamina basale. Nel Carcinoma in situ tutti gli strati dell'epitelio vengono sostituiti da cellule maligne, mentre, nella displasia severa viene preservata una rudimentale differenziazione negli strati più superficiali.

Questo approccio ha portato a considerare tutti i cambiamenti e le alterazioni che vediamo nelle LIN come delle manifestazioni morfologiche di un vero e proprio processo neoplastico e non come una lesione precancerosa.<sup>7</sup>

Quantificare accuratamente la probabilità di progressione verso lesioni invasive è davvero complesso e in letteratura si vedono diversi tentativi. Una metanalisi di 940 casi ha mostrato un tasso di trasformazione maligna del 14 %, con un tempo medio di progressione di 5.8 anni per queste lesioni displastiche. Il tasso è, ovviamente, progressivamente più alto all'aumentare del grado di displasia.<sup>8</sup>

In assenza di informazioni biologiche adeguate nel predire il comportamento e il rischio di progressione di queste lesioni, i pazienti con lesioni displastiche di grado moderato e severo (soprattutto LIN II e LIN III) dovrebbero esser sottoposti ad un follow-up ravvicinato dopo il trattamento iniziale.<sup>7</sup>

### **3.2 Carcinoma a Cellule Squamose della Laringe (SCC)**

#### **3.2.1 Epidemiologia**

Il carcinoma squamoso della laringe è la più frequente neoplasia della laringe ed è responsabile dell'85%-95% delle neoplasie maligne. La neoplasia origina dall'epitelio squamoso stratificato o dall'epitelio respiratorio che è andato incontro a metaplasia squamosa.

L'incidenza nelle tre regioni, sopraglottica, glottica e subglottica varia in base alla popolazione. Negli USA, Canada, Inghilterra e Svezia l'SCC glottico è più frequente del sopraglottico, mentre, in Francia, Italia, Spagna, Finlandia e Olanda prevale nella regione glottica. In Giappone l'incidenza delle lesioni glottiche e sopraglottiche è sovrapponibile. I tumori subglottici primitivi sono, invece, rari in tutte le popolazioni.

Il 90% delle neoplasie insorge dopo la quarta decade di vita, fino alla settima.<sup>1</sup>

In una grande review di circa 160000 casi di SCC negli USA si è visto come il sito d'origine fosse la glottide nel 51% dei casi, la regione sopraglottica nel 33% e la regione sottoglottica nel 2%.<sup>9</sup>

Il rapporto dell'incidenza tra maschio e femmina è di 3.8/1 e non sembra vi siano predominanze razziali. Questa predominanza di sesso sembra sia attribuibile alla maggiore esposizione ai fattori di rischio, anche se, con l'aumento del tabagismo nella popolazione femminile, questo divario negli anni si è assottigliato e continua a diminuire.

### **3.2.2 Fattori di rischio**

- Tabacco e Alcol sono i due principali fattori di rischio. Il rischio è proporzionale all'intensità e alla durata dell'esposizione, e questo diminuisce lentamente dopo la cessazione ma non raggiunge il minimo almeno per 20 anni. Tabacco e alcol, tra l'altro, hanno un ruolo sinergico nell'aumentare il rischio. Il loro contributo relativo può cambiare in base alla localizzazione, con l'alcol che è più importante per i tumori sopraglottici e il fumo per i glottici.
- Reflusso Gastroesofageo, è stato proposto come fattore di rischio e può essere un fattore rilevante in coloro che non fumano o non bevono. È difficile determinare quando la relazione è causale o vi è semplicemente un'associazione, quindi, reflusso gastroesofageo potrebbe essere un fattore associato, un co-carcinogeno o un fattore di rischio indipendente. Il reflusso alcalino biliare potrebbe contribuire allo stesso modo. Il ruolo dell'esposizione all'asbesto è controverso, anche se una metanalisi del 1999 ha visto come una minima associazione è presente.

- L'esposizione occupazionale ai tossici è un altro fattore di rischio. Tra gli agenti imputati troviamo gli scarichi auto diesel, asbesto, solventi organici, acido solforico, mostarde gassose, polveri di metalli etc.<sup>1</sup>
- Papillomavirus Umano (HPV). È stata trovata un'associazione significativa tra l'infezione da HPV e il rischio di SCC, con un odds ratio di 5.39 (95% CI, 3.25 a 8.94). Nonostante tanti sottotipi di HPV siano stati ritrovati negli SCC della laringe, HPV 16 è il sottotipo più comune.<sup>10</sup>
- Suscettibilità genetica: solo una piccola percentuale dei tumori testa collo origina da sindromi familiari (xeroderma pigmentoso), tuttavia, alcuni studi mostrano un rischio aumentato tra i familiari, con un RR di 14.6 per i tumori del tratto respiratorio nei figli di pazienti con tumore.
- Dieta: sembra che un aumentata assunzione di frutta e verdure e una diminuita assunzione di carne e grassi abbiano un effetto protettivo sui tumori testa collo e non solo; tuttavia, le evidenze epidemiologiche non hanno mai portato allo sviluppo di un efficace piano di prevenzione.<sup>1</sup>

### 3.2.3 Istologia

<b>Nonneoplastic Lesions</b>	Hemangioma	Small cell carcinoma
Mucous retention cyst	Lymphangioma	Malignant paraganglioma
Laryngocele/saccular cyst	Granular cell tumor	Malignant soft tissue tumors
Heterotopic thyroid tissue	Paraganglioma	Fibrosarcoma
Vocal fold polyp	Inflammatory myofibroblastic tumor	Malignant fibrous histiocytoma
Vocal process granuloma	Bone and cartilage	Liposarcoma
Infectious	Chondroma	Leiomyosarcoma
Tuberculosis	Giant cell tumor	Rhabdomyosarcoma
Candidiasis		Angiosarcoma
Histoplasmosis	<b>Premalignant Lesions</b>	Kaposi sarcoma
Inflammatory	Squamous cell dysplasia	Malignant hemangiopericytoma
Wegener granulomatosis	Carcinoma in situ	Malignant nerve sheath tumor
Foreign body (e.g., Teflon) granuloma	<b>Primary Laryngeal Malignancies</b>	Alveolar soft part sarcoma
Relapsing polychondritis	Epithelial	Synovial sarcoma
Pseudoepitheliomatous hyperplasia	Squamous cell carcinoma (SCC)	Ewing sarcoma
Squamous cell hyperplasia	Verrucous SCC	Malignant tumors of bone and cartilage
Keratoses	Spindle cell carcinoma	Chondrosarcoma
Necrotizing sialometaplasia	Adenoid SCC	Osteosarcoma
Chondrometaplasia	Basaloid SCC	Hematolymphoid tumors
Amyloidosis	Clear cell carcinoma	Lymphoma
Langerhans cell histiocytosis	Adenosquamous carcinoma	Extramedullary plasmacytoma
Rosai-Dorfman disease	Giant cell carcinoma	
<b>Benign Neoplasms</b>	Lymphoepithelial carcinoma	<b>Secondary Laryngeal Malignancies</b>
Epithelial	Malignant salivary gland tumors	Contiguous primary site
Papilloma	Adenocarcinoma	Hypopharynx
Pleomorphic adenoma	Acinic cell carcinoma	Oropharynx
Oncocytic papillary cystadenoma	Mucoepidermoid carcinoma	Thyroid
Nonepithelial	Adenoid cystic carcinoma	Distant primary site
Soft tissue	Carcinoma ex pleomorphic adenoma	Kidney
Lipoma	Epithelial-myoepithelial cell carcinoma	Skin (melanoma)
Schwannoma	Salivary duct carcinoma	Breast
Neurofibroma	Neuroendocrine tumors	Lung
Leiomyoma	Carcinoid tumor	Prostate
Rhabdomyoma	Atypical carcinoid tumor	Gastrointestinal tract

Figura 5

#### Carcinoma a cellule squamose

La differenziazione squamosa rappresenta il segno distintivo degli SCC e si caratterizza per la cheratinizzazione, con possibile formazione di perle cornee e/o la presenza di ponti intercellulari.

Macroscopicamente queste lesioni possono apparire come ulcerate, esofitiche, sessili o polipoidi.

Le caratteristiche istologiche degli SCC ci permettono di differenziarli in tre categorie:

-*Ben differenziati*: risultano essere simili all'epitelio squamoso normale, con cellule di tipo basale e cellule squamose, cheratinizzazione e ponti intercellulari. I nuclei sono pleomorfici, il rapporto nucleo/citoplasma è ridotto e le mitosi atipiche sono rare;

-*Moderatamente differenziati*: il grado di cheratinizzazione è inferiore, più mitosi atipiche e il pleomorfismo cellulare è maggiore;

*-Scarsamente differenziati:* nei quali il grado di cheratinizzazione è minimo, pochi ponti intercellulari e numerose mitosi atipiche.

Le lesioni in cui queste caratteristiche istologiche anomale non oltrepassano la membrana basale vengono chiamate SCC in situ. Nel caso, invece, dovessero oltrepassarla ma rimanere limitate all'area sottostante parleremo di SCC microinvasivo.

Il pattern di invasione può essere sia espansivo, caratterizzato da margini ben definiti che spingono i tessuti circostanti, che infiltrativo, dove i margini sono poco differenziati ed è possibile ritrovare lingue di tessuto tumorale nei tessuti circostanti. Questo secondo pattern di invasione è associato ad una prognosi peggiore.

### **Carcinoma Verrucoso**

La laringe, dopo il cavo orale, è la seconda localizzazione più frequente dei carcinomi verrucosi nella regione testa collo. Queste neoplasie insorgono più frequentemente a livello delle vere corde vocali. Vengono considerate come una variante degli SCC caratterizzata da una crescita prevalentemente esofitica con un epitelio cheratinizzato ben differenziato. Sono neoplasie a crescita lenta che, però, possono causare distruzione locale. È stata documentata un'associazione tra alcuni di questi tumori e i sottotipi 16 e 18 di HPV anche se il significato dell'associazione è ancora incerto.

L'epitelio squamoso di queste lesioni manca dei criteri istologici di malignità caratteristici degli SCC convenzionali e i margini della neoplasia hanno una crescita espansiva piuttosto che infiltrativa nei tessuti circostanti.

I carcinomi verrucosi puri non metastatizzano ma possono caratterizzarsi per una spiccata infiammazione peritumorale che può determinare delle linfadenopatie reattive. Le forme ibride, con eventuali foci di SCC possono, invece metastatizzare ai linfonodi cervicali.

### **Carcinoma squamoso a cellule basalioidi**

Sono neoplasie rare ma estremamente aggressive, caratterizzate da una doppia componente morfologica, una prominente basaloide, e una componente a cellule squamose. Le sedi dove queste lesioni si localizzano con maggiore frequenza sono la regione sovraglottica e i seni piriformi.

La componente basaloide è caratterizzata da piccole cellule con nuclei ipercromatici organizzate in lobuli. La ialinizzazione dello stroma e la presenza di spazi cistici con possibile materiale mucoide ci aiutano a differenziarli dagli SCC convenzionali.

### **Carcinoma a cellule fusiformi**

Il carcinoma a cellule fusiformi, anche chiamato Carcinoma Sarcomatoide, è una lesione bifasica costituita da uno strato superficiale a cellule squamose, sia CIS che SCC invasivo, con una sottostante e predominante componente a cellule fusiformi. Le attuali evidenze la collocano come una neoplasia di origine epiteliale con differenziazione mesenchimale. La maggior parte dei casi queste si presentano in regione glottica ed hanno un aspetto polipoide.

I principali fattori di rischio sono, anche in questo caso, il fumo di tabacco e l'alcol, anche se si è vista una possibile associazione con l'esposizione a RT.

Le metastasi linfonodali sono presenti nel 25% dei casi con metastasi a distanza nel 5/15% dei casi. La diagnosi può essere ardua per via del fatto che la componente squamosa può essere davvero piccola e il materiale biotico potrebbe non contenerla.

### **Carcinoma Adenosquamoso**

Il carcinoma adenosquamoso è una lesione rara che si caratterizza per avere le caratteristiche istologiche sia degli SCC che degli adenocarcinomi. La componente squamosa, che origina dall'epitelio di superficie, è predominante. La seconda componente è invece localizzata più in profondità.

Sono neoplasie più aggressive degli SCC convenzionali, infatti, circa 2/3 dei pazienti sviluppa metastasi cervicali e il 23% anche metastasi a distanza.

### **Carcinoma Papillare a cellule squamose**

Il carcinoma papillare a cellule squamose è una variante poco comune dell'SCC che si caratterizza per avere un pattern di crescita esofitico papillare, composto da un core di stroma fibrovascolare ricoperto da un epitelio squamoso con atipia severa, aumentata attività mitotica e perdita della normale stratificazione. Per la diagnosi è importante che venga fatta una biopsia a tutto spessore.

Anche qui, come negli SCC, fumo e alcol costituiscono i più importanti fattori di rischio. Si è visto, però, che questi possano insorgere da papillomi a cellule squamose anche se il l'associazione con HPV è incerta. Queste lesioni si localizzano più frequentemente in regione sopraglottica che in quella glottica o subglottica e in genere metastatizzano ai linfonodi cervicali, più rare sono le metastasi a distanza. Il trattamento è praticamente lo stesso degli SCC, nonostante alcuni autori sostengano i papillari abbiano una prognosi migliore.

Tra le neoplasie maligne della laringe possiamo citare anche una serie di lesioni che istologicamente differiscono dagli SCC. Stiamo parlando di neoplasie rare e riconosciamo i seguenti macrogruppi: Tumori maligni simil ghiandole salivari, Tumori Neuroendocrini, Tumori maligni dei tessuti molli, osso e cartilagini (Sarcomi), Neoplasie maligne ematolinfatiche, Melanomi maligni mucosi della laringe, Neoplasie a comportamento incerto e le neoplasie secondarie.<sup>1</sup>

### **3.2.4 Presentazione clinica**

La presentazione clinica può variare in base alla localizzazione della neoplasia. Il sintomo cardine delle neoplasie glottiche è la disfonia, che si sviluppa precocemente per via dell'alterazione delle normali caratteristiche vibratorie delle corde. Questo è un fattore importante perché può portare ad una diagnosi precoce.

Le neoplasie sopraglottiche possono causare disfonia, che spesso si manifesta come un'alterazione della risonanza vocale, e spesso possono causare disfagia, odinofagia, otalgia, stridore, dispnea ed emottisi. In alcuni casi questi possono presentarsi con metastasi linfonodali senza aver prima dato alcun sintomo. Le lesioni sopraglottiche possono crescere così tanto da dare sintomi ostruttivi, situazione nella quale hanno spesso già dato metastasi ai linfonodi cervicali.

Gli SCC subglottici si presentano più frequentemente con dispnea e stridore e spesso vengono diagnosticati in stadio avanzato.<sup>1</sup>

### 3.2.5 Metastasi ai linfonodi cervicali

In virtù della ricca vascolarizzazione linfatica, gli SCC in regione sopraglottica hanno la più alta incidenza di metastasi linfonodali, sia clinicamente apparenti che occulte. La prevalenza delle metastasi linfonodali aumenta proporzionalmente con il T e vediamo come siano presenti nel 10% dei pT1, 29% dei pT2, 38% dei pT3 e nel 54% dei pT4. Si è anche visto come ci fossero metastasi occulte nel 26% degli N0 con un aumento dal 10% in pT2 al 40% nei pT4.

Per quanto riguarda le stazioni linfonodali interessate, uno studio in cui sono state analizzate 210 dissezioni linfonodali positive si è visto come il Livello II fosse interessato nell'82% dei casi, il livello III nel 41% e il livello IV nel 12% dei casi. I livelli I e V raramente vengono interessati dalle metastasi e solo quando gli altri livelli sono già stati interessati. Le metastasi bilaterali sono frequenti negli SCC sopraglottici e più frequentemente nelle neoplasie mediane e bilaterali.<sup>11</sup>

L'incidenza delle metastasi linfonodali nelle neoplasie che insorgono in regione glottica è più bassa rispetto alle altre regioni e anche qui questa si correla con il pT e con la motilità delle corde vocali. In uno studio che ha coinvolto 910 pazienti si è visto come le metastasi linfonodali fossero presenti nello 0.1% dei pT1 (solo un paziente), nel 5% dei pT2, nel 18% dei pT3 e nel 32 % dei pT4. L'incidenza delle metastasi occulte si è visto fosse del 18%. Le stazioni linfonodali più a rischio di metastasi sono la II, la III, IV e la stazione VI. Le metastasi bilaterali e le controlaterali sono, comunque, rare.<sup>12</sup>

Le lesioni maligne che originano primitivamente dalla regione sottoglottica sono rare e costituiscono circa dall'1% al 3.6% delle neoplasie laringee. Il livello maggiormente interessato è il VI, comprese anche le metastasi bilaterali e controlaterali. Mentre le metastasi ai livelli II, III, IV e V sono poco comuni. Nonostante queste neoplasie siano aggressive e abbiano una prognosi non buona l'incidenza delle metastasi cervicali è compresa in un range che va dal 4% al 27%. Si è visto come siano anche frequenti le metastasi mediastiniche ma che queste vengano già considerate come metastasi a distanza.<sup>13</sup>

### 3.2.6 Metastasi a distanza

L'incidenza delle metastasi a distanza varia a seconda del sito del tumore primitivo, nei glottici varia tra il 3.1 ed il 3.8 %, nei sopraglottici varia, invece, tra il 3.7 ed il 15%. La frequenza delle metastasi dagli SCC subglottici è meno certa. Tra le metastasi a distanza dai carcinomi laringei includiamo sia quelle ematogene verso altri organi che quelle ai linfonodi al di fuori del collo. La sede più frequentemente colpita è il polmone, poi il fegato ed il sistema scheletrico.

Tra i fattori clinici e patologici associati ad un aumentato rischio di metastasi a distanza vi sono la presenza di un tumore primitivo in stadio avanzato (soprattutto pT4), la presenza di metastasi cervicali (soprattutto N2 ed N3), la durata, il livello e la diffusione extra capsulare delle metastasi cervicali e la ricorrenza locoregionale.<sup>14</sup>

### 3.2.7 Stadiazione

Il sistema più utilizzato per la stadiazione del tumore della laringe è quello della American Joint Committee on Cancer (AJCC), la cui versione più recente è stata redatta nel 2018.<sup>15</sup> I vari stadi possono differire leggermente in base alla sede di insorgenza della malattia.

#### **Tumore primario in regione Sopraglottica**

**pTx:** il tumore primario non è valutabile

**pTis:** carcinoma in situ

**pT1:** tumore limitato ad una regione del sopraglottide con normale mobilità delle corde vocali

**pT2:** Tumore che invade la mucosa di più di una sottosedo adiacente del sopraglottide o della glottide, o una regione al di fuori del sopraglottide (es. mucosa della base della lingua, vallecchia, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione della laringe

**pT3:** Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali o che invade una delle seguenti aree: regione post-cricoidea, spazio preepiglottico, spazio paraglottico o la corticale interna della cartilagine tiroidea

**pT4a:** Malattia localmente moderatamente avanzata: invade attraverso la corticale esterna della cartilagine tiroidea o invade tessuti oltre la laringe (es. trachea, tessuti molli

del collo inclusi muscoli estrinseci profondi della lingua, muscoli sottoioidei, tiroide o esofago)

**pT4b:** Malattia localmente molto avanzata: invade lo spazio prevertebrale, avvolge l'arteria carotide o invade strutture mediastiniche

### **Tumore primario in regione Glottica**

**pTx:** Tumore primario non valutabile

**pTis:** Carcinoma in situ

**pT1:** Tumore limitato alla/le corda/e vocale/i (può coinvolgere la commissura anteriore o posteriore) con mobilità normale

- **pT1a:** Limitato a una sola corda vocale
- **pT1b:** Coinvolge entrambe le corde vocali

**pT2:** Il tumore si estende al sopraglottide o al sottoglottide, oppure presenta una mobilità alterata della corda vocale

**pT3:** Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale oppure invasione dello spazio paraglottico o della corticale interna della cartilagine tiroidea

**pT4a:** Malattia localmente moderatamente avanzata: il tumore invade attraverso la corticale esterna della cartilagine tiroidea oppure invade tessuti oltre la laringe (es. trachea, cartilagine cricoide, tessuti molli del collo inclusi i muscoli estrinseci profondi della lingua, i muscoli sottoioidei, la tiroide o l'esofago)

**pT4b:** Malattia localmente molto avanzata: il tumore invade lo spazio prevertebrale, avvolge l'arteria carotide o invade le strutture mediastiniche

### **Tumore primario in regione Sottoglottica**

**pTx:** Tumore primario non valutabile

**pTis:** Carcinoma in situ

**pT1:** Tumore limitato al sottoglottide

**pT2:** Il tumore si estende alle corde vocali con mobilità normale o ridotta

**pT3:** Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale oppure invasione dello spazio paraglottico o della corticale interna della cartilagine tiroidea

**pT4a:** Malattia localmente moderatamente avanzata: il tumore invade la cartilagine cricoide o tiroidea oppure invade tessuti oltre la laringe (es. trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli estrinseci profondi della lingua, muscoli sottoioidei, tiroide o esofago)

**pT4b:** Malattia localmente molto avanzata: il tumore invade lo spazio prevertebrale, avvolge l'arteria carotide o invade le strutture mediastiniche

### **Linfonodi patologici regionali (pN)**

**pNx:** Linfonodi regionali non valutabili

**pN0:** Nessuna metastasi ai linfonodi regionali

**pN1:** Metastasi in un singolo linfonodo omolaterale (dallo stesso lato)  $\leq 3$  cm nella sua dimensione maggiore, senza estensione extranodale (ENE-)

**pN2a:** Singolo linfonodo omolaterale  $\leq 3$  cm con estensione extranodale (ENE+), oppure singolo linfonodo omolaterale  $> 3$  cm ma  $\leq 6$  cm nella sua dimensione maggiore, senza estensione extranodale (ENE-)

**pN2b:** Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali  $> 6$  cm nella sua dimensione maggiore e senza estensione extranodale (ENE-)

**pN2c:** Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno  $> 6$  cm nella sua dimensione maggiore e senza estensione extranodale (ENE-)

**pN3a:** Metastasi in un linfonodo  $> 6$  cm nella sua dimensione maggiore e senza estensione extranodale (ENE-)

**pN3b:** Metastasi in uno dei seguenti casi:

- Singolo linfonodo omolaterale  $> 3$  cm con estensione extranodale (ENE+);
- Più linfonodi omolaterali, controlaterali o bilaterali, con estensione extranodale (ENE+);
- Singolo linfonodo controlaterale di qualsiasi dimensione con estensione extranodale (ENE+).

### **Metastasi a distanza**

**pM0:** No metastasi a distanza

**pM1:** Metastasi a distanza.<sup>15</sup>

### **Raggruppamento in stadi prognostici secondo AJCC**

<b>Stadio 0:</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadio II</b>	T2	N0	M0
<b>Stadio III</b>	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
<b>Stadio IVA</b>	T4a	N0-1	M0
	T1-4a	N2	M0
<b>Stadio IVB</b>	Qualunque T	N3	M0
	T4b	Qualunque N	M0
<b>Stadio IVC</b>	Qualunque T	Qualunque N	M1

### 3.2.8 Prognosi e Fattori Predittivi

In letteratura si riconoscono numerosi fattori predittivi dell'outcome dei tumori della laringe. Questi possono essere raggruppati in diversi gruppi.

Tra i fattori legati all'ospite riconosciamo l'età, il sesso, lo stato nutrizionale, il performance status e la risposta immunitaria. Il sesso incide anche sulla sede di esordio dei tumori, infatti, è stato visto come le donne abbiano maggiori possibilità di avere tumori nella regione sopraglottica che in quella glottica. Per la valutazione del performance status utilizziamo la classificazione del WHO e possiamo vedere come questo possa influenzare non solo la prognosi ma anche la scelta del trattamento. I pazienti con una diminuita capacità funzionale possono essere considerati troppo deboli per un trattamento chirurgico e quindi indirizzati ad un trattamento alternativo.

Tra i fattori legati, invece, al tumore vediamo il sito di insorgenza, il TNM, il grado istologico, l'invasione perineurale, i markers biologici e la presenza di neoplasie sincrone o metacrone. Secondo il SEER 2009-2015 il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con neoplasia sopraglottica è del 46%, per quelli con neoplasia glottica è del 77 % grazie ad un esordio sintomatologico precoce, mentre, quella delle neoplasie sottoglottiche è del 53%. Il TNM ci permette di dividere i pazienti in gruppi e di stratificarli in base ad uno stadio prognostico, rappresentando il fattore predittivo di sopravvivenza più accurato.

L'estensione locale della neoplasia primitiva ha un importante effetto sugli esiti del trattamento, per esempio, l'invasione della commisure anteriore nei tumori glottici è stata riportata come uno dei fattori che possono aumentare il rischio di controllo locale del trattamento.

La presenza di invasione perineurale è associata ad un rischio aumentato di ricorrenza locale e di diffusione linfonodale e ha un impatto negativo sulla prognosi.<sup>16</sup>

Grazie alle tecniche di immunohistochimica è possibile anche rilevare i marker di proliferazione, come l'antigene nucleare di proliferazione cellulare PCNA ed il Ki-67, con le tecniche di biologia molecolare analizziamo il p53, c-myc, ras, EGFR e TGF- $\alpha$ . Purtroppo i marker biologici oggi non sono considerati ancora dei fattori prognostici "provati" ed è impossibile definire dei sottogruppi di pazienti con differenti comportamenti biologici. Il lavoro da svolgere nella ricerca di marker biologici indipendenti affidabili, che predicano la sopravvivenza e la risposta al trattamento è ancora lungo.<sup>17</sup>

La presenza di neoplasie secondarie, sincrone o metacrone, nel distretto testa-collo o altrove (soprattutto esofago, polmone e cavità orale) è un altro fattore impattante sulla sopravvivenza. I tumori della laringe hanno in genere secondarietà a livello polmonare. La presenza di una neoplasia precedente o sincrona dimezza la sopravvivenza.

Un altro fattore prognostico è sicuramente la scelta del trattamento, che dovrebbe essere effettuata seguendo le migliori evidenze scientifiche a seconda della sede, lo stadio della malattia, fattori legati al paziente, l'esperienza del chirurgo e le tecniche disponibili.

L'impatto più importante sulla qualità di vita del paziente è dato dalla guarigione dalla malattia, tuttavia, non dobbiamo trascurare le tossicità e le morbidità che possono derivare dai trattamenti.<sup>16</sup>

#### **4. LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO**

Gli obiettivi che vogliamo raggiungere con il trattamento del cancro della laringe sono la cura del paziente, il preservare la funzione sfinterica, quella respiratoria e fonatoria della

laringe e minimizzare le morbidità indotte dal trattamento. Secondo le Linee Guida NCCN 2025 il trattamento prevede:<sup>18</sup>

#### **4.1 SCC Glottico**

Per il trattamento del Carcinoma in situ si opta preferibilmente per una resezione endoscopica o per la radioterapia (RT) definitiva.

Le lesioni con stadio clinico T1-T2, N0 o dei T3, N0 selezionati, possiamo eseguire RT definitiva o un trattamento chirurgico che preservi la laringe. Tra questi vediamo le laringectomie parziali e le resezioni endoscopiche/open alle quali eventualmente assoceremo, se indicato, la dissezione dei linfonodi del collo. In seguito al trattamento chirurgico il patologo valuterà l'eventuale presenza di caratteristiche patologiche avverse, che possono essere: estensione extranodale, margini positivi, margini "close", primitivo pT4, malattia linfonodale pN2 o pN3, invasione perineurale, invasione vascolare, invasione linfatica e l'estensione subglottica. L'assenza di queste porterà direttamente il paziente al follow-up, al contrario, in caso di estensione extranodale possiamo effettuare o chemioterapia sistemica o RT adiuvanti. In caso di margini positivi, se possibile, interverremo di nuovo chirurgicamente o RT. Nel caso fossero presenti altre caratteristiche di rischio si esegue RT. Con l'eventuale riscontro di un pN1 senza altre caratteristiche di rischio considereremo l'esecuzione della radioterapia.

Le neoplasie con stadio clinico T3, N0-1 vedono tre alternative: nella prima strategia utilizziamo chemioterapia sistemica e RT concomitanti o RT definitiva quando non candidabili alla terapia concomitante. La seconda strategia è chirurgica, con laringectomia totale, eventualmente associata a dissezione linfonodale ipsilaterale o bilaterale, prendendo anche in considerazione la tiroidectomia per pulire il compartimento centrale. In seguito all'intervento potremmo avere un pN0 senza caratteristiche patologiche avverse che porterà il paziente direttamente al follow-up. In caso di pN1 senza caratteristiche avverse possiamo fare RT adiuvante. Qualora fosse presente estensione extranodale o margini positivi faremo chemioterapia sistemica ed RT concomitanti, nel caso riscontrassimo delle altre caratteristiche patologiche avverse potremmo fare RT o terapia sistemica ed RT concomitanti. Nella terza strategia terapeutica potremmo effettuare una chemioterapia di induzione e decidere in base alla risposta.

La strategia per i pT3, N2-3, come prima, può prevedere chemioterapia e RT concomitanti, chirurgia o chemioterapia di induzione.

Nel caso la risposta alla terapia di induzione fosse completa il paziente può essere sottoposto a RT definitiva. Se invece avessimo una risposta parziale, potremmo optare per la RT definitiva o chemioterapia sistemica/RT. Se la risposta fosse ancora inferiore il paziente potrebbe andare incontro a laringectomia con valutazione anatomopatologica post-chirurgica, dalla quale, qualora emergesse un'estensione extranodale e/o margini positivi orienteremmo il paziente verso chemioterapia sistemica/RT. Nel caso invece avessimo altre caratteristiche di rischio faremmo RT definitiva o chemioterapia sistemica/RT.

Per le lesioni pT4a, N0-3 possiamo optare per la chirurgia, includendo la linfadenectomia ipsilaterale o controlaterale, tiroidectomia per la pulizia del compartimento centrale, soprattutto quando troviamo estensione faringea esterna della ghiandola ed estensione subglottica significativa. Dopo l'intervento possiamo non trovare caratteristiche patologiche avverse e sottoporre il paziente a follow-up. Se invece avessimo estensione extralinfonodale e/o margini positivi faremmo terapia sistemica/RT, invece, nel caso fossero presenti le altre caratteristiche di rischio le opzioni sarebbero RT definitiva o terapia sistemica/RT. Il riscontro di un residuo pN1 senza caratteristiche di rischio porterebbe all'esecuzione di RT definitiva.

Nei pazienti pT4a selezionati che declinano la terapia chirurgica potremmo optare per chemioterapia/RT concomitanti, la chemioterapia di induzione oppure indirizzare il paziente verso trials clinici per tentare interventi chirurgici che preservino la funzione laringea o gestirli con radioterapia.

#### **4.2 SCC Sopraglottico**

Il trattamento dei tumori pT1-2, N0 o T3 selezionati si avvale di tecniche chirurgiche conservative. Tra queste vediamo le resezioni endoscopiche associate a dissezione linfonodale del collo, le laringectomie parziali open o endoscopiche sempre associate a dissezione del collo oppure RT definitiva. In seguito all'esame anatomopatologico, nel caso riscontrassimo un pN1 prenderemmo in considerazione l'esecuzione di RT adiuvante. Se oltre al pN1 trovassimo anche un margine positivo le opzioni sarebbero il

reintervento, la RT o la chemioterapia sistemica/RT. Se il patologo evidenziasse estensione extranodale opteremmo per chemioterapia sistemica/RT o RT. Se in aggiunta al pN1 avessimo altre caratteristiche di rischio le opzioni sarebbero sempre RT definitiva o terapia sistemica/RT. Nel caso invece i linfonodi fossero negativi ma avessimo un pT3-4 sottoporremo il paziente a terapia adiuvante.

Per le lesioni T3, N0 le opzioni di trattamento comprenderebbero la chemioterapia sistemica e RT concomitanti o RT definitiva se il paziente non fosse candidabile alla terapia concomitante. Potremmo scegliere la terapia chirurgica, con laringectomia totale e tiroidectomia associate a dissezione linfonodale ipsilaterale/controlaterale/bilaterale. Anche qui in caso di pN1 il paziente si sottoporrà a RT, nel caso fossero presenti estensione extranodale/margini positivi faremmo chemioterapia sistemica/RT, qualora invece avessimo altre caratteristiche di rischio potremmo effettuare RT o terapia sistemica/RT. L'ultima strategia in questi pazienti è la chemioterapia di induzione.

I pazienti con malattia T1-2, N+ e T3, N1 selezionati potrebbero essere sottoposti a chemioterapia sistemica e RT concomitante o RT definitiva nella malattia a basso volume (T1-2, N1) o nei pazienti clinicamente non candidabili a terapia sistemica. È possibile proporre anche l'intervento conservativo o la open partial laryngectomy con associata dissezione linfonodale. Qualora dopo l'intervento non si evidenziassero caratteristiche patologiche di rischio considereremmo l'esecuzione di RT, se invece avessimo estensione extralinfonodale e/o margini positivi faremmo terapia sistemica/RT. Anche in questo caso è possibile attuare la chemioterapia di induzione e valutare la terapia successiva in base alla risposta.

Le opzioni di trattamento per le lesioni stadiate come T3, N1-3 comprendono la chemioterapia sistemica e RT concomitanti, la laringectomia con tiroidectomia e dissezione linfonodale o la chemioterapia di induzione.

Il trattamento che segue la chemioterapia di induzione è il medesimo dei tumori glottici.

Per le neoplasie T4a, N0-N3 effettuiamo la laringectomia e tiroidectomia con dissezione linfonodale ipsilaterale o bilaterale. Nel caso si evidenziasse estensione extranodale o margini positivi procediamo con terapia sistemica/RT. Nel caso, invece, ci fossero altre caratteristiche di rischio procederemmo con RT o terapia sistemica/RT. Qualora il

paziente rifiutasse l'intervento chirurgico si potrebbe proporre la chemioterapia sistemica/RT concomitanti, la chemioterapia di induzione o l'inserimento nei trials clinici.

Nel caso avessimo una nuova diagnosi di T4b, N0-N3 (M0), paziente con malattia linfonodale non resecabile o non candidabile a chirurgia sceglieremmo il trattamento in base al Performance Status. La stessa cosa viene fatta nei pazienti con una diagnosi iniziale di malattia metastatica M1 e in coloro che presentano una malattia ricorrente e persistente, sia in presenza che in assenza di metastasi a distanza.<sup>18</sup>

### **4.3 SCC Sottoglottico**

Le opzioni terapeutiche per gli SCC della regione sottoglottica prevedono l'utilizzo di Radioterapia per i T1 e T2, Radio-chemioterapia esclusiva per le lesioni T3. Per i tumori T4 vengono utilizzate radio-chemio e chirurgia.<sup>19</sup>

## **5. OPZIONI TERAPEUTICHE**

La terapia, quindi, si avvale di diverse possibili metodiche, a partire dalle resezioni endoscopiche laser, gli interventi chirurgici classici, la radioterapia, fino alla chemioterapia.

### **5.1 Chirurgia laser endoscopica trans-orale**

La chirurgia laser trans-orale (TLM) per la resezione delle neoplasie maligne, da tempo si propone come un'importante alternativa ai tradizionali approcci chirurgici oncologici. I limiti della visualizzazione attraverso il laringoscopia dettano poi le dimensioni limite delle neoplasie che possono essere resecate.

L'utilizzo della TLM prevede l'asportazione graduale della neoplasia e consentendo la rimozione di tumori più grandi tramite laringoscopia. Questo concetto di rimozione graduale non deve essere però mal interpretato come una resezione meno radicale, anzi, il volume tumorale e i margini dovrebbero essere equivalenti agli approcci open tradizionali. Allo stesso modo i tumori non vengono vaporizzati ma escissi per la valutazione patologica.

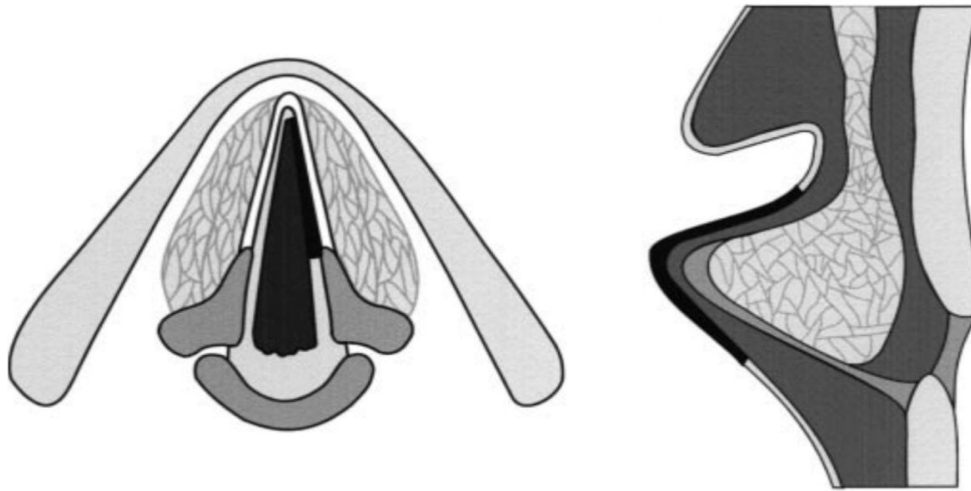
La procedura viene effettuata allo stesso modo della microlaringoscopia diretta in sospensione tradizionale. La tracheotomia viene evitata quando possibile, per

promuovere una riabilitazione deglutitoria postoperatoria migliore e la ventilazione viene effettuata tramite dei piccoli tubi endotracheali resistenti al laser. Questi laringoscopi specializzati, specialmente quelli in distensione, vengono posizionati in sospensione per la visualizzazione attraverso il microscopio e viene collegato un micromanipolatore per l'emissione del laser CO<sub>2</sub>. Il concetto di chirurgia conservativa laringea viene osservato preservando almeno una corda per un'adeguata protezione delle vie aeree e per la fonazione. Si dovrebbe preservare almeno un'unità crico-aritenoidea.

La diffusione extra laringea, con coinvolgimento dei piccoli vasi vengono considerate delle controindicazioni all'esecuzione della procedura. Nella selezione dei pazienti è importante anche l'esperienza del chirurgo e le sue abilità nell'esecuzione di entrambe le tecniche, sia di laringoscopia che di TLM.<sup>20</sup>

## **Classificazione delle cordectomie endoscopiche secondo l'European Laryngological Society (ELS)**

L'ELS classifica le cordectomie endoscopiche in otto tipi, in base all'estensione della resezione. Questo tipo di classificazione rimane valida per tutte le possibili tecniche utilizzate: microforbici, elettrocauterizzazione, laser CO<sub>2</sub>, YAG laser o laser a diodo.<sup>21</sup>



*Figura 6 Cordectomia sub-epiteliale, Tipo I*

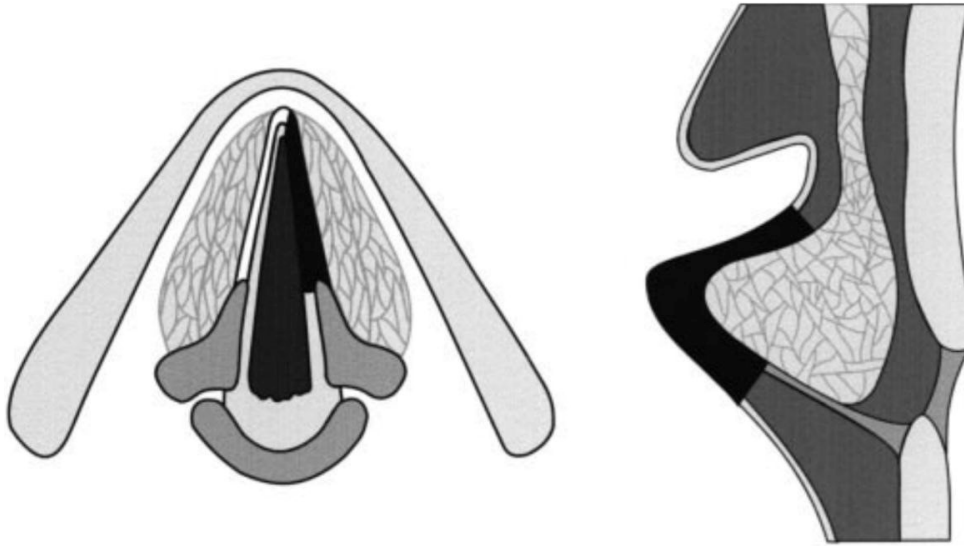
### **Cordectomia sub-epiteliale, tipo I:**

Questo tipo di cordectomia preserva gli strati più profondi ed il legamento vocale con una resezione passante tra lo strato superficiale e la lamina propria. Viene effettuata nel caso si sospettassero lesioni precancerose o con possibile trasformazione cancerosa. In genere è necessaria la resezione dell'intero strato epiteliale in quanto spesso è interessato interamente da varie aree displastiche o anche carcinomatose. In alcuni rari casi, quando le alterazioni sono limitate ad un segmento della corda vocale, l'epitelio clinicamente normale può essere preservato.

In virtù del fatto che questa procedura consenta lo studio istopatologico dell'epitelio della corda, il suo principale scopo è diagnostico, tuttavia, qualora il risultato dell'esame istologico mostrasse la presenza di iperplasia, displasia o carcinoma in situ senza segni di microinvasione, la cordectomia sub-epiteliale può essere anche considerata come una

procedura terapeutica. Naturalmente, se l'istologico dovesse mostrare segni di invasione tumorale si dovrebbe procedere con l'esecuzione ulteriori atti terapeutici.

### **Corpectomia sub-ligamentosa, Tipo II**



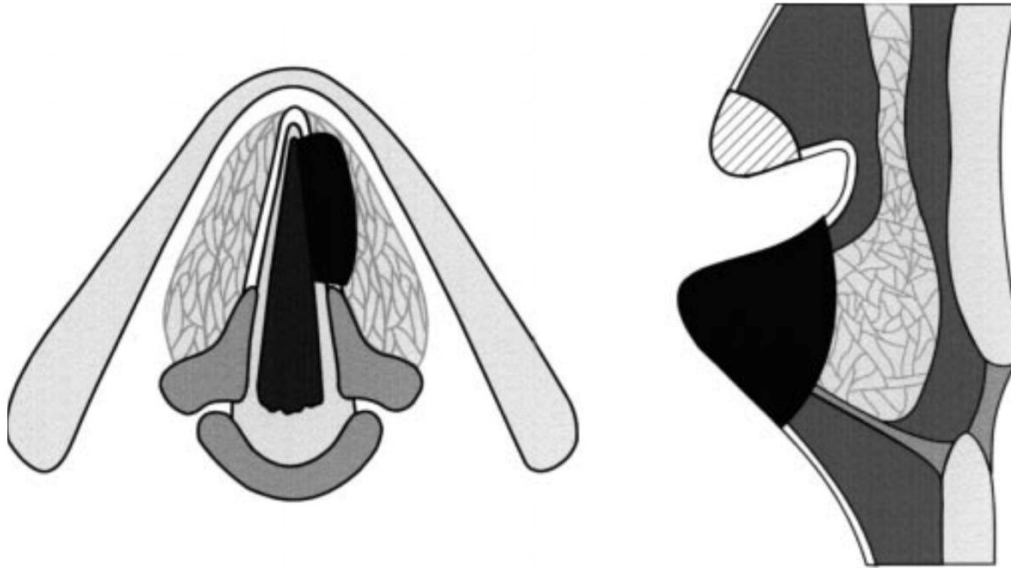
*Figura 7 Corpectomia sub-ligamentale, Tipo II*

Nel secondo tipo vediamo una resezione dell'epitelio, dello spazio di Reinke e del legamento vocale. L'intervento viene effettuato tagliando tra il legamento vocale ed il muscolo vocale, provando a preservarlo il più possibile, con una resezione che può estendersi dal processo vocale aritenoidico alla commissura anteriore.

Dal punto di vista diagnostico è indicata nei casi di leucoplachia severa, se la lesione mostrasse segni clinici di trasformazione neoplastica e quando all'esame stroboscopico si evidenzia un'infiltrazione più profonda o "silenzio vibratorio". Alla palpazione questa infiltrazione viene percepita come un inspessimento, con una mucosa non libera di muoversi rispetto alle strutture sottostanti.

Da un punto di vista terapeutico è indicata nei casi di carcinoma microinvasivo o carcinoma in situ severo con possibile microinvasione.

### Cordectomia transmuscolare, Tipo III

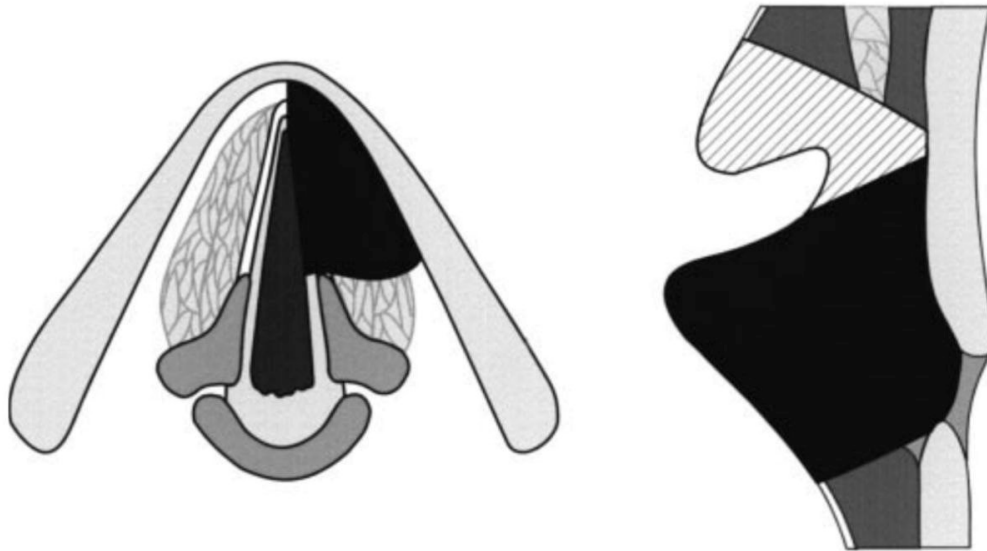


*Figura 8 Cordectomia transmuscolare, Tipo III*

Questo tipo di resezione comprende l'epitelio, la lamina propria e parte del muscolo vocale e viene effettuata tagliando attraverso il muscolo vocale. Anche in questo caso la resezione può estendersi dal processo vocale alla commissura anteriore. La tecnica prevede anche una parziale resezione della piega ventricolare, qualora questo fosse necessario per esporre completamente la corda vocale.

Dal punto di vista terapeutico questa procedura è indicata per piccole neoplasie superficiali della corda vocale mobile e in qualche caso anche quando la lesione raggiunge il muscolo vocale senza però infiltrarlo in profondità.

## Cordectomia completa o totale, Tipo IV



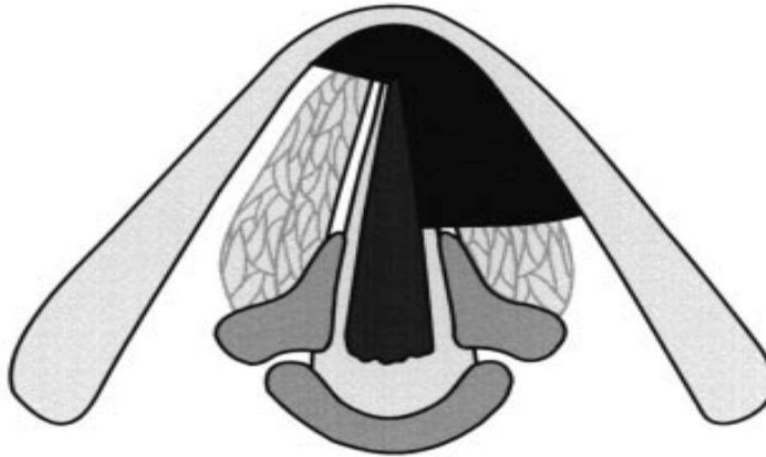
*Figura 9 Cordectomia totale, Tipo IV*

Le cordectomie complete prevedono una resezione che si estenda dal processo vocale aritenoideo alla commissura anteriore con un margine chirurgico che raggiunge il pericondrio interno dell'ala della cartilagine tiroidea e a volte il pericondrio viene incluso nella resezione. Anteriormente l'incisione viene fatta a livello della commissura anteriore. La procedura in alcuni casi può richiedere anche l'esecuzione di una resezione parziale o totale della piega ventricolare ipsilaterale, in modo da poter resecare completamente la corda vocale.

Le cordectomie complete sono indicate nelle neoplasie T1a, quando l'infiltrazione della corda viene diagnosticata prima della chirurgia e vengono eseguite a scopo puramente terapeutico, non diagnostico.

La neoplasia può estendersi fino alla commissura anteriore ma senza coinvolgerla. A livello della commissura la distanza tra la mucosa e la cartilagine è di 2-3 mm e, nonostante non sia presente il pericondrio interno, che resista alla diffusione della neoplasia, il tendine di Broyle può fungere da barriera all'infiltrazione.

## **Cordectomia estesa comprendente la corda vocale controlaterale, Tipo Va**



*Figura 10 Cordectomia estesa, Tipo Va*

In questo tipo di cordectomia la resezione include la commissura anteriore e, se la l'estensione della neoplasia lo richiede, anche un segmento o la totalità della corda controlaterale. L'incisione viene fatta al di sopra del piano di inserzione delle corde vocali, alla base dell'inserzione dell'epiglottide, e poi si passa attraverso il legamento di Broyle. In alcuni casi è necessario rimuovere il petiolo dell'epiglottide per avere una visuale migliore, e la plica ventricolare controlaterale per esporre completamente la corda controlaterale. Se necessario la resezione deve essere estesa anche alla regione subglottica.

Nonostante vi siano vedute contrastanti in letteratura, la cordectomia tipo Va è raccomandata nelle lesioni che raggiungono superficialmente la commissura senza infiltrarla, senza diffusione verso la base dell'epiglottide e senza diffusione nella regione subglottica.

## **Cordectomia estesa comprendente l'aritenoidoide, Tipo Vb**



*Figura 11 Cordectomia estesa, Tipo Vb*

Questa tecnica è indicata nei carcinomi che coinvolgono posteriormente il processo vocale ma che risparmiino l'aritenoida, che deve essere mobile. La cartilagine viene rimossa parzialmente o totalmente e la mucosa aritenoida posteriore viene preservata. Secondo alcuni otorinolaringoiatri la corda vocale deve essere completamente mobile, mentre altri hanno indicato come questa mobilità possa essere anche compromessa a patto che l'aritenoida sia mobile, con una fissazione che coinvolga solo la componente muscolare della corda. Secondo altri ancora, invece, questa può essere anche completamente fissa.<sup>22</sup>

### **Cordectomia estesa comprendente la falsa corda, Tipo Vc**

Secondo alcuni autori la resezione può essere estesa anche alla falsa corda. Questa variante è indicata per i carcinomi ventricolari o per quelli trasglottici che si diffondono dalla corda vocale al ventricolo.

Il campione, in questo caso, comprenderebbe la falsa corda ed il ventricolo del Morgagni.



*Figura 12 Cordectomia Tipo Vc*

### **Cordectomia estesa comprendente la regione sottoglottica, Tipo Vd**

Se necessario la resezione delle corde può essere estesa fino ad un centimetro sotto il piano glottico in modo da esporre la cartilagine cricoidea. Anche se, per alcuni autori questa sarebbe una controindicazione.

In alcuni casi le cordectomie estese possono essere prese in considerazione anche per carcinomi T2.

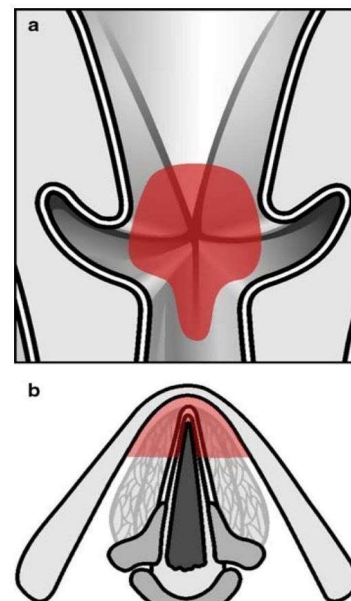


*Figura 13 Cordectomie Tipo Vd*

La classificazione delle cordectomie ELS del 2000 era stata redatta per raggiungere un consenso maggiore tra i chirurghi e per fornire un sistema che creasse uniformità nella descrizione dell'estensione e della profondità delle procedure di cordectomia. Tutto questo per consentire un confronto maggiore dei risultati nelle pubblicazioni e per raccomandare l'utilizzo delle linee guida. Tuttavia, nella classificazione del 2000 le lesioni originanti dalla commissura anteriore non sono state descritte correttamente. Per questo motivo è stato inserito un nuovo tipo di cordectomia endoscopica (Tipo VI) da adottare per le lesioni che originano dalla commissura anteriore, le quali possono estendersi o no ad una o entrambe le corde vocali, senza infiltrazione della cartilagine tiroidea.

### **Cordectomia di Tipo VI**

La tecnica consiste in una commissuriectomia anteriore con una cordectomia bilaterale anteriore. Se il tumore è a contatto ravvicinato con la cartilagine la resezione può comprendere anche l'angolo anteriore della cartilagine tiroidea. Per rimuovere correttamente il legamento di Broyle l'incisione deve essere effettuata al di sopra del piano di inserzione delle corde vocali, alla base dell'inserzione epiglottica, e si deve estendere attraverso il legamento di Broyle. Per ottenere questo tipo di



*Figura 14 Cordectomia Tipo VI*

resezione può essere necessario recidere il petiolo epiglottico in modo da visualizzare bene la zona. La resezione della commissura può includere anche la mucosa subglottica e la membrana crico-tiroidea, in quanto i tumori della commissura anteriore hanno una tendenza alla diffusione verso i vasi linfatici dell'area subglottica.<sup>23</sup>

## 5.2 Laringectomie endoscopiche sopraglottiche

Anche in questo caso i vantaggi della chirurgia endoscopica laser la rendono un'opzione molto attraente per il trattamento dei carcinomi squamosi della regione sopraglottica (ESSC) in stadio iniziale. Tra i vantaggi vediamo il fatto che venga effettuata senza tracheotomia, senza problemi deglutitori postoperatori, che abbia costi moderati per il sistema sanitario e risultati oncologici soddisfacenti. La classificazione ELS delle laringectomie parziali sopraglottiche comprende quattro tipi di interventi.<sup>24</sup>

### Escissione limitata, Tipo I

Questo tipo di intervento prevede l'escissione di piccoli tumori superficiali sul margine libero dell'epiglottide, le pieghe ari-epiglottiche, le aritenoidi, le false corde o qualunque parte della regione sopraglottica.

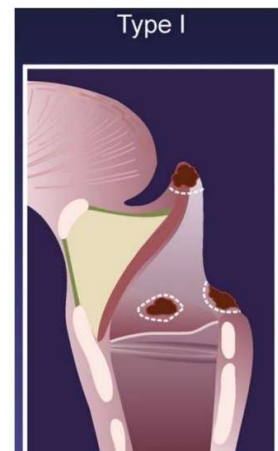


Figura 15 Escissione limitata, Tipo I

### Laringectomia sopraglottica mediale con resezione parziale dello spazio preepiglottico, Tipo II

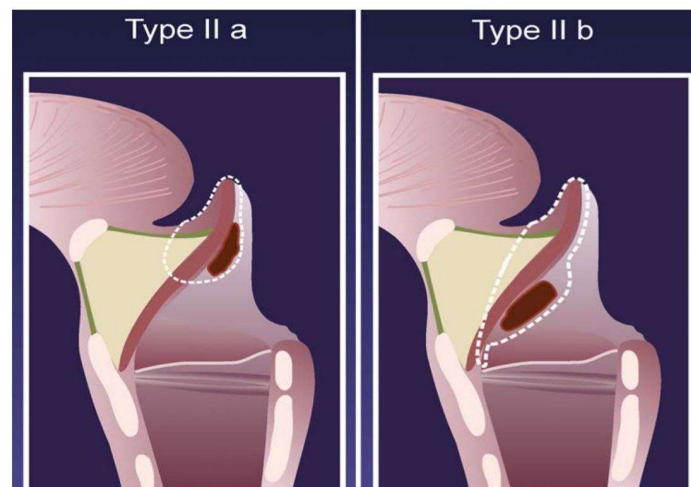


Figura 16 Tipo IIa e IIb

Tecnica utilizzata in caso di tumori T1 piccoli e superficiali, collocati a livello della superficie laringea dell'epiglottide sopraioidea. La resezione include metà dell'epiglottide sopraioidea (Tipo IIa).

Nel caso il tumore si estendesse al di sotto dell'osso ioide si effettua una epiglottectomia totale (Tipo IIb). La linea di sezione attraversa lo spazio preepiglottico senza la sua completa escissione. Le pieghe faringo-epiglottiche, le ari-epiglottiche e le false corde vengono preservate.

### **Laringectomia sopraglottica mediale con resezione dello spazio preepiglottico, Tipo III**

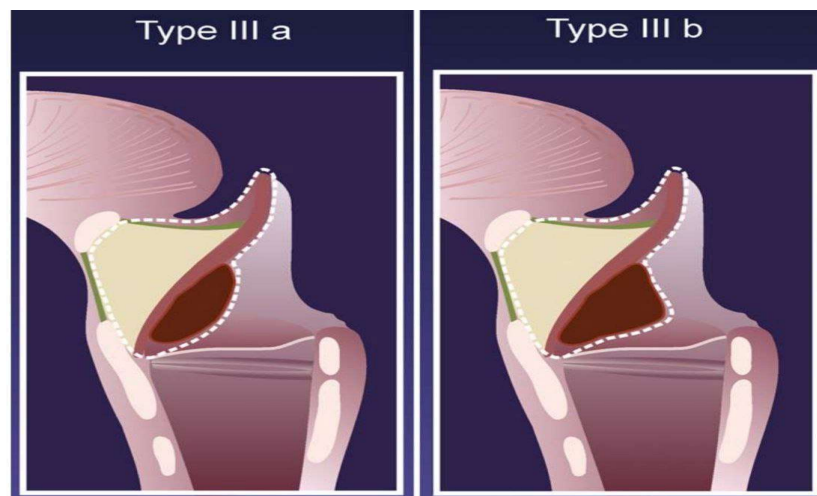


Figura 17 Tipo IIIa e IIIb

Tecnica utilizzata per i tumori T1-T2 che si estendono al petiolo dell'epiglottide. Nella resezione deve essere incluso anche lo spazio preepiglottico (Tipo IIIa). L'incisione viene condotta lungo le vallecole fino all'osso ioide, successivamente ci muoviamo caudalmente dallo ioide verso la membrana tiro-ioidea fino a quando il margine superiore della cartilagine tiroidea viene esposto. A questo punto, l'intero spazio preepiglottico viene rimosso lungo la superficie interna della lamina tiroidea, includendo anche l'epiglottide.

Le lesioni T1-T2 sottoioidee con estensione alle false corde possono essere escisse con la medesima tecnica (Tipo IIIb). Le false corde possono essere completamente resecate dalla cartilagine tiroidea, lungo la superficie interna e verso il ventricolo del Morgagni.<sup>25</sup>

## Laringectomia sopraglottica laterale, Tipo IV

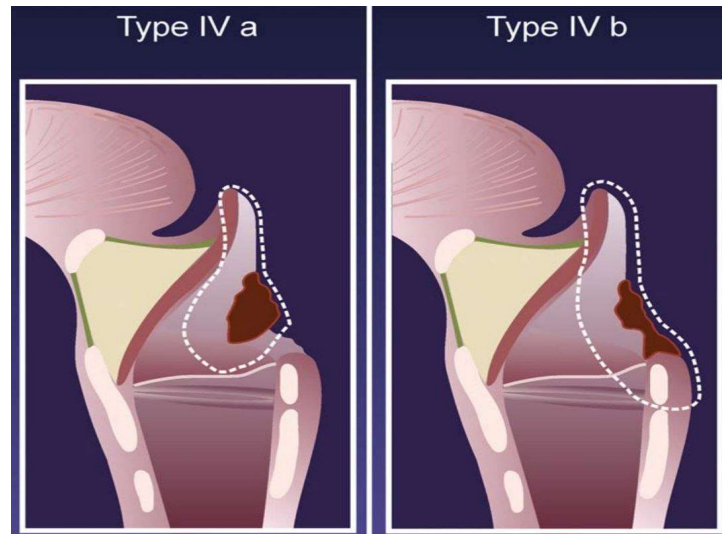


Figura 18 Tipo IVa e IVb

Preso in considerazione in caso di lesioni che coinvolgono la triplice area che comprende il margine libero laterale dell'epiglottide, la plica ari-epiglottica e quella faringo-epiglottica, con possibile estensione alle false corde. La resezione include il margine libero dell'epiglottide, questa triplice regione e la falsa corda (Tipo IVa).

Nel caso la lesione si estendesse all'aritenoido mobile, questa viene inclusa nella resezione (Tipo IVb). La resezione potrebbe anche includere la porzione interna, mediale o anteriore dei seni piriformi.

In caso di neoplasie T1-T2 ed in caso la resezione possa essere conclusa senza malattia tumorale residua, la laringectomia sopraglottica può essere condotta endoscopicamente. In questo caso ci riferiamo comunque a lesioni T1-T2 senza estensione al petiolo epiglottico e con motilità delle corde vocali preservata.<sup>26,27</sup> I tumori T3 dell'epiglottide infraioidea che si accrescono nella parte centrale dello spazio preepiglottico possono essere candidabili a resezione parziale sopraglottica solo se questa può garantire una completa escissione dello spazio preepiglottico.

Le laringectomie sopraglottiche endoscopiche o quelle open-neck non sono tecniche in competizione ma complementari.<sup>24</sup>

### 5.3 Open Partial Horizontal Laryngectomies (OPHL)

Le laringectomie parziali open giocano ancora un ruolo importante nella gestione conservativa dei carcinomi della laringe, chiudendo il divario tra gli approcci trans-orali da un lato e le laringectomie totali dall'altro.<sup>28,29</sup> Negli ultimi anni la microchirurgia laser trans-orale ha sostituito le laringectomie parziali open per la maggior parte dei carcinomi T1 ed alcuni T2. Tuttavia, i tumori di dimensioni intermedie, T3 ed alcuni T2, che originano dalla commissura anteriore e dalla porzione infraioidea dell'epiglottide non possono essere rimossi in sicurezza con un approccio trans-orale. È proprio per la resezione di queste lesioni intermedie ed avanzate che la OPHL ha un ruolo cruciale. Inoltre, con il crescente utilizzo di strategie con preservazione d'organo per il trattamento dei tumori laringei, le OPHL hanno assunto un ruolo importante, anche dal punto di vista oncologico, nella gestione dei carcinomi radio-resistenti.<sup>30,31</sup>

La seguente classificazione identifica tre tipi di procedure chirurgiche in base al limite inferiore di resezione:

- Tipo I: Laringectomie sopraglottiche;
- Tipo II: Laringectomie sopracricoidee;
- Tipo III: Laringectomie sopratracheali.

Inoltre, in ogni tipo la resezione può essere estesa alle strutture laringee o faringee adiacenti. L'estensione è indicata dalle seguenti abbreviazioni:

- +ARY: se coinvolge una delle aritenoidi;
- +BOT: la base della lingua;
- +PIR: uno dei seni piriformi;
- +CAU: l'unità crico-aritenoidea, composta dalle aritenoidi, dall'articolazione crico-aritenoidea e dal piatto emicricideo sottostante.

Per il tipo II e III il suffisso "a" significa che l'epiglottide sopraioidea è stata risparmiata, mentre il suffisso "b" ne indica la rimozione.<sup>32</sup>

## OPHL Tipo I

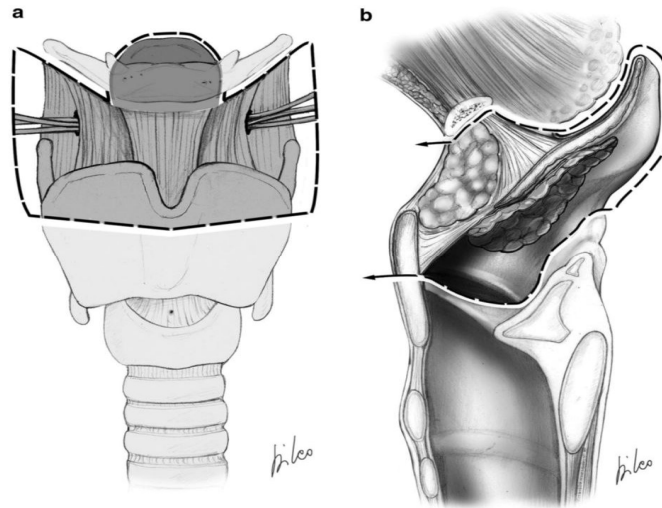


Figura 19 Tipo I, visione frontale e sagittale

Questo approccio prevede la resezione dell'intera regione sopraglottica, includendo lo spazio preepiglottico e la metà superiore della cartilagine tiroidea. Inferiormente comprenderà il petiolo epiglottico, fino alla commissura anteriore e le false corde. Posteriormente il limite passa al davanti delle aritenoidi, sezionando le false corde e le pliche ari-epiglottiche. Superiormente sezioniamo le vallecole lungo il margine posteriore dell'osso ioide.

La ricostruzione della laringe viene ottenuta confezionando una tiro-ioidopessi. Qualora l'osso ioide venisse rimosso la pessi avverrà tra la cartilagine tiroidea e la base linguale.

L'intervento può avere delle varianti:

OPHL Tipo 1 + ARY: per prevenire l'aspirazione e favorire il volume della voce, la corda disconnessa deve essere legata postero-medialmente al piatto cricoideo.

OPHL Tipo 1 + BOT

OPHL Tipo 1 + PIR

## OPHL Tipo II

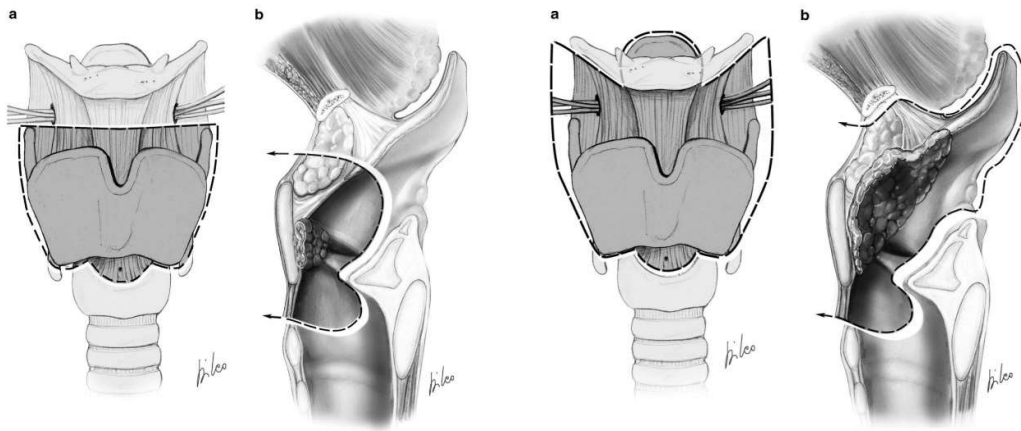


Figura 20 Tipo IIa

Figura 21 Tipo IIb

Nel secondo tipo si rimuove la cartilagine tiroidea per intero, con il limite inferiore che sarà rappresentato dal margine superiore della cartilagine cricoidea. I due tipi si differenziano per la quantità di regione sopraglottica asportata.

Nel caso della OPHL Tipo IIa la porzione sopraioidea dell'epiglottide viene preservata in modo da ricostruire la laringe con una crico-ioido-epiglottopessi. La resezione può estendersi ad una delle aritenoidi (+ARY).

La OPHL Tipo IIb prevede, invece, l'asportazione dell'intera area sopraglottica e dello spazio preepiglottico. La ricostruzione viene effettuata tramite una crico-ioidopessi. Anche in questo caso possiamo asportare un'aritenoidi (+ARY).

## OPHL Tipo III

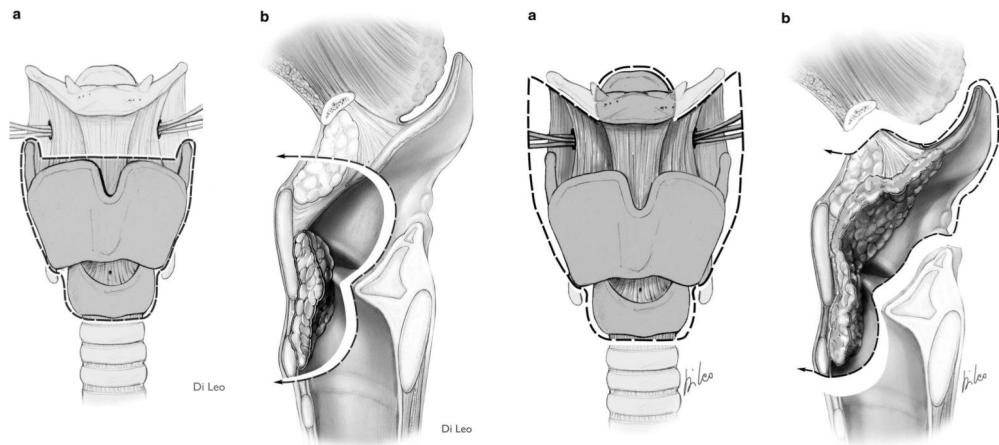


Figura 22 Tipo IIIa

Figura 23 Tipo IIIb

Con la OPHL Tipo III asportiamo l'intera regione sopraglottica, quella glottica e parte di quella sottoglottica, lasciando almeno una unità crico-aritenoidea funzionante (es. metà del piatto cricoideo posteriore, con l'aritenoido corrispondente e il nervo laringeo inferiore dello stesso lato intatto). Inferiormente il limite di resezione può comprendere l'anello cricoideo e/o parte del piatto cricoideo e/o i primi due anelli tracheali. Le due varianti della Tipo III differiscono sia per la quantità di resezione sopraglottica che per l'estensione postero-laterale, ad includere un'unità crico-sritenoidea.

La OPHL Tipo IIIa vede come limite inferiore per la resezione la membrana che unisce la cricoide con il primo anello tracheale o il secondo/terzo anello tracheale. La ricostruzione viene effettuata costruendo una tracheo-ioido-epiglottopessi. La resezione può essere anche estesa ad un'unità crico-aritenoidea (+CAU).

La OPHL Tipo IIIb prevede la rimozione dell'intera cartilagine tiroidea, dell'epiglottide ed altre strutture sopraglottiche ad eccezione delle aritenoidi e di parte della cartilagine cricoidea fino ai primi due anelli tracheali. In questo caso ricostruiamo con una tracheo-ioidopessi. Anche qui possiamo estendere la resezione ad un'unità crico-aritenoidea (+CAU).

#### **5.4 Laringectomia totale**

La laringectomia totale è lo standard di trattamento per il salvataggio chirurgico dei tumori laringei sui quali la prima linea di trattamento ha fallito o nel caso ci sia stata una recidiva. Viene anche considerata come trattamento di scelta per le lesioni laringee in stadio avanzato.<sup>33</sup>

Le indicazioni alla laringectomia totale includono:

- Tumori laringei ed ipofaringei con invasione della cartilagine tiroide, di quella cricoidea e dei tessuti molli extralaringei;
- Fallimento della prima linea di terapia con Radioterapia o Chemioterapia;
- Tumori estesi e/o di entità istologica non adatta al trattamento conservativo;
- Sottotipi istopatologici che hanno provato resistenza alla RT, come i sarcomi dei tessuti molli, condrosarcomi, melanomi, adenocarcinomi, tumori neuroendocrini a grandi cellule e tumori delle ghiandole salivari minori;
- Traumi laringei severi che impediscano la ricostruzione dell'organo;

- Pazienti afoni con aspirazione cronica dovuta alla paralisi dei nervi cranici IX, X e XI;
- Papillomatosi laringea ricorrente con un rischio aumentato di invasione tracheale.

Le controindicazioni, invece, includono la presenza di malattia non resecabile chirurgicamente, metastasi a distanza, condizioni di alto rischio anestetico, neoplasia che incapsula l'arteria carotide comune o interna o neoplasia che invadono la parte profonda della lingua.

Normalmente la via respiratoria e digestiva si uniscono a livello dell'orofaringe e dell'ipofaringe. La laringectomia totale elimina questa comunicazione, in quanto la trachea viene deviata in uno stoma anteriormente, a livello del collo, e i residui faringei vengono richiusi su sé stessi a formare una neo-faringe. Vi è quindi una completa separazione della via digestiva e quella respiratoria.<sup>34</sup>

## **6. FASE SPERIMENTALE**

### **6.1 Materiali e Metodi**

Questo studio osservazionale retrospettivo multicentrico è stato condotto presso gli ospedali di terzo livello: IRCCS Policlinico San Martino di Genova, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (Foggia), IRCCS Regina Elena di Roma, IRCCS Policlinico Sant'Orsola di Bologna, l'Ospedale Maggiore di Trieste e l'Ospedale Centrale di Bolzano, tra il 2012 ed il 2024. Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico/Review Board di Genova e lo studio è stato condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki. La coorte dello studio comprendeva pazienti con diagnosi di carcinoma a cellule squamose della laringe (LSCC) sottoposti a trattamento chirurgico con dissezione del collo durante il periodo di studio.

#### **Criteri di inclusione:**

- Età di almeno 18 anni;
- Pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose della laringe (LSCC) primario, confermato istologicamente;
- Stadio TNM: cT2-3-4
- Disponibilità di endoscopia ad alta definizione preoperatoria per la valutazione dell'invasione della commissura anteriore;
- Disponibilità di imaging radiologico preoperatorio (ad esempio, TC, RM) per la valutazione dell'invasione della commissura anteriore;
- Pazienti sottoposti a laringectomia totale, laringectomia parziale orizzontale open o escissione trans-orale;
- Margini chirurgici negativi nel referto patologico finale;
- Follow-up minimo di 2 anni;
- Dati clinici, chirurgici e patologici adeguati disponibili per l'analisi.

#### **Criteri di esclusione:**

- Storia di precedente tumore della testa e del collo;

- Pazienti trattati primariamente con chemio-radioterapia (CRT) o radioterapia (RT);
- Presenza di metastasi a distanza o di secondi tumori primari al momento del trattamento del tumore laringeo primario, documentata tramite tomografia computerizzata (TC) o tomografia a emissione di positroni (PET);

### **Raccolta dei dati:**

Le caratteristiche dei pazienti, i dati relativi alle ricostruzioni e agli esiti sono stati raccolti e archiviati in un foglio di calcolo Microsoft Excel®. I dati clinici e patologici sono stati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche, includendo demografia dei pazienti, caratteristiche del tumore (ad esempio, localizzazione, dimensione, fattori di rischio, stato dei margini), coinvolgimento della commissura anteriore, l' 8<sup>a</sup> edizione del sistema di stadiazione AJCC e dettagli sulla dissezione del collo (ad esempio, estensione, numero di linfonodi asportati, livelli dissezionati, livello delle metastasi, dimensione delle metastasi e dei linfonodi metastatici).

### **Valutazione radiologica:**

Gli studi di imaging preoperatori, come CT e/o MRI, sono stati rivisti da radiologi specializzati in testa e collo per determinare la presenza e l'estensione dell'invasione della commissura anteriore. L'invasione della commissura è stata classificata come "Rad": tipo 1 "libera", tipo 2 "coinvolta", tipo 3 "superata" o tipo 4 "bilaterale". L'estensione trans-commissurale è stata classificata come: A "sopraglottica" e B "sottoglottica".

### **Valutazione endoscopica:**

Le endoscopie preoperatorie sono state riviste da un chirurgo specializzato in testa e collo per valutare la presenza e l'estensione dell'invasione della commissura anteriore. La classificazione è simile a quella radiografica: tipo 1 "libera", tipo 2 "coinvolta", tipo 3 "superata" o tipo 4 "bilaterale". L'estensione trans-commissurale è anch'essa classificata come: A "sopraglottica" e B "sottoglottica".

**Considerazioni etiche:**

Lo studio è stato condotto nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki. La riservatezza dei pazienti è stata garantita rigorosamente e il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti o dai loro rappresentanti legali.

**Calcolo della dimensione del campione:**

La stima del numero di soggetti necessari si è basata sulla prevalenza attesa di metastasi linfonodali laterali nel LSCC intermedio/avanzato e sul livello desiderato di potenza statistica.

**Definizione degli esiti di sopravvivenza:**

- **Sopravvivenza globale (OS):** la data di morte per qualsiasi causa o la data dell'ultimo consulto per i pazienti ancora vivi al termine dello studio (osservazioni censurate); o la data della prima recidiva.
- **Sopravvivenza specifica per la malattia (DSS):** i pazienti deceduti per cause non correlate saranno considerati come osservazioni censurate alla data di morte per la malattia.
- **Sopravvivenza senza recidiva regionale (RRFS):** calcolata considerando come eventi la data di recidiva regionale o di morte per malattia regionale.

**Limitazioni:**

Le limitazioni dello studio, inclusi potenziali bias e fattori confondenti, saranno riconosciute. La natura retrospettiva dello studio può introdurre limiti intrinseci, ma saranno adottate misure per minimizzare i bias attraverso una rigorosa raccolta e analisi dei dati.

**6.2 Analisi statistica**

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS (versione 30.0, IBM Corp.). Sono state impiegate statistiche descrittive per riassumere le caratteristiche demografiche e cliniche; le variabili continue sono state espresse come medie e deviazioni standard o mediane e intervalli interquartili, a seconda della distribuzione dei dati; mentre le variabili

categoriche sono state riportate come frequenze e percentuali. Il test di Shapiro-Wilk è stato utilizzato per valutare la normalità delle variabili continue. Le analisi univariate sono state condotte usando il test del Chi-quadro o il test esatto di Fisher per le variabili categoriche, e il test t di Student o il test di Mann-Whitney U per le variabili continue, a seconda dei casi. Gli odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (CI) sono stati riportati ogni volta che si è raggiunta una associazione statisticamente significativa. Le variabili con p-value < 0,05 nell'analisi univariata sono state incluse nel modello di regressione logistica multivariata per identificare i predittori indipendenti.

Sono stati calcolati l'OS (sopravvivenza globale), il DSS (sopravvivenza specifica per la malattia) e il DFS (sopravvivenza senza recidiva). Gli endpoint sono stati definiti come il tempo trascorso dalla data di diagnosi alla data di:

- I) morte per qualsiasi causa (OS);
- II) morte per la malattia (DSS);
- III) recidiva locale, regionale o a distanza (DFS).

Le curve di OS, DSS e DFS sono state rappresentate tramite il metodo di Kaplan-Meier. Il test di log-rank è stato utilizzato per confrontare le stime di Kaplan-Meier tra diverse sottocategorie.

È stato eseguito anche un modello multivariato di regressione di Cox per identificare i fattori prognostici indipendenti tra i fattori significativamente associati agli esiti nell'analisi univariata. Sono stati calcolati gli hazard ratio (HR) non aggiustati e aggiustati, con intervalli di confidenza al 95% (CI).

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche e radiologiche, sono stati calcolati la specificità (Spe), sensibilità (Se), valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) rispetto al risultato patologico riferito all'invasione della commissura anteriore.

Un p-value < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

## 6.3 Risultati

### 6.3.1 Caratteristiche demografiche della coorte dello studio

La coorte in studio si compone di 162 pazienti (90.1% maschi, 9.9% femmine) con un'età media di 62.2 anni ( $\pm 7.4$  SD) affetti da LSCC e trattati con OPHL o TOLMS. In *tabella 1* sono riassunti i dati demografici della coorte.

Tabella 1

	Valore	Percentuale
<b>Totale pazienti</b>	162	
<b>Sesso</b>		
- Maschi	146	90.1%
- Femmine	16	9.9%
<b>Età media</b>	62.2 anni	
<b>Deviazione standard</b>	$\pm 7.4$ anni	
<b>Fumo</b>		
- Si	129	79.6%
- No	15	9.3%
- Dati mancanti	18	11.1%
<b>Consumo di alcol</b>		
- Si	65	46.9%
- No	76	40.1%
- Dati mancanti	21	13%

La valutazione clinica è stata effettuata nell'84% dei casi in sede preoperatoria e nel 16% dei casi in sede intraoperatoria. Il coinvolgimento clinico della commissura anteriore viene riassunto in *tabella 2*. In particolare, vediamo come vi sia stata una diffusione verticale attraverso la AC nel 57.4% dei casi, mentre nel restante 42.6% dei casi si è evidenziato o un coinvolgimento della AC limitato alla regione glottica o una diffusione orizzontale sul piano glottico.

Tabella 2

	Valore	Percentuale
--	--------	-------------

<b>Estensione subglottica destra</b>		
- Si	28	17.3%
- No	134	82.7%
<b>Estensione sopraglottica destra</b>		
- Si	52	32.1%
- No	110	67.9%
<b>Estensione subglottica sinistra</b>		
- Si	19	11.7%
- No	140	86.4%
<b>Estensione sopraglottica sinistra</b>		
- Si	46	28.4%
- No	115	71.0%
<b>Mobilità aritenoidea sinistra</b>		
- Mobile	139	85.8%
- Fissa	8	4.9%
<b>Mobilità aritenoidea destra</b>		
- Mobile	141	87.0%
- Fissa	7	4.3%
<b>Mobilità corda vocale sinistra</b>		
- Mobile	115	71,0%
- Fissa	25	15.4%
<b>Mobilità corda vocale destra</b>		
- Mobile	105	64.8%
- Fissa	37	22.8%
<b>Coinvolgimento della AC</b>		
- Libera	48	29.6%
- Coinvolta	74	45.7%
- Superata	23	14.2%
- Bilaterale	15	9.3%

La valutazione radiologica, condotta nel 76.5% dei casi con sola MRI e nel 13.6% dei casi con CT+MRI, è riassunta nella *tabella 3*.

*Tabella 3*

	<b>Libera</b>	<b>Coinvolta</b>	<b>Superata</b>	<b>Bilaterale</b>
<b>Coinvolgimento radiologico della AC</b>	52 (32.1%)	70 (43.2)	24 (14.8%)	14 (8.6%)
<b>Spazio paraglottico anteriore sinistro</b>	<b>Spazio paraglottico posteriore sinistro</b>	<b>Spazio paraglottico anteriore destro</b>	<b>Spazio paraglottico posteriore destro</b>	<b>Spazio preepiglottico</b>

- Si	68 (42%)	17 (10.5%)	75 (46.3%)	19 (11.7%)	22 (13.6%)
- No	93 (57.4%)	145 (89.5%)	87 (53.7%)	143 (88.3%)	140 (86.4%)

Le tecniche di imaging hanno evidenziato in 93 casi (57.4%) un'estensione glottica ed in 56 casi (34.6%) un'estensione verticale, sopraglottica o sottoglottica. In 28 pazienti si è riscontrata un'erosione cartilaginea all'imaging e di questi, 21 (13%) hanno un'erosione minima, mentre 7 (4.3%) hanno un'erosione a tutto spessore. In 22 casi la cartilagine interessata è quella tiroidea, in 5 casi le aritenoidee e in un caso la cricoidea.

Lo studio dell'interessamento linfonodale ha evidenziato 17 pazienti (10.5%) con malattia linfonodale radiologica. In *tabella 4* sono riassunti i livelli linfonodali indagati.

Tabella 4

	Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV	Va	Vb	VI
<b>Sinistra</b>									
- Si	1 (0.6%)	1	8 (4.9%)	3 (1.9%)	8 (4.9%)		1	-	-
- No	16 (9.9%)	16	9 (5.6%)	14 (8.6%)	8 (4.9%)	17	16	17	17
<b>Destra</b>									
- Si	-	1 (0.6%)	8	2 (1.2%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	-	-
- No	17	16 (9.9%)	9	15 (9.3%)	12 (7.4%)	14 (8.6%)	19 (11.7%)	20	20

Nella *tabella 5* vediamo la suddivisione dei pazienti in base allo stadio clinico.

Tabella 5

cT	T1a	T1b	T2	T3	T4a		
	5 (3.1%)	4 (2.5%)	45 (27.8%)	98 (60.5%)	10 (6.2%)		
cN	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3a	N3b
	144 (88.9%)	6 (3.7%)	-	5 (3.1%)	5	-	2 (1.2%)

I risultati dell'esame istologico sono riassunti in *tabella 6*.

Tabella 6

	Valore	Percentuale
<b>Coinvolgimento istologico della AC</b>		
- Libera	49	30.2%
- Coinvolta	60	37%
- Superata	27	16.7%
- Bilaterale	16	9.9%
<b>Erosione Cartilaginea</b>		
- No	124	76.5%
- Minima	14	8.6%
- A tutto spessore	10	6.2%
<b>Spazio Paraglottico</b>		
- Si	86	53.1%
- No	63	38.9%
<b>Spazio Preepiglottico</b>		
- Si	20	12.3%
- No	111	68.5%
<b>Grado</b>		
- G1	12	7.4%
- G2	112	69.1%
- G3	34	21%
<b>PNI</b>		
- Si	27	16.7%
- No	114	70.4%
<b>LVI</b>		
- Si	28	17.3%
- No	115	71%
<b>Peggior pattern di invasione</b>		
- 1	-	-
- 2	1	0.6%
- 3	3	1.9%
- 4	7	4.3%
- 5	3	1.9%
<b>Stato del margine più compromesso</b>		
- R0	99	61.1%
- R1	28	17.3%

In tabella 7 sono descritte le stazioni linfonodali interessate all'esame istologico.

Tabella 7

	Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV	Va	Vb	VI
Sinistra	41	42	70	70	69	67	41	42	51
Destra	44	46	80	76	78	75	44	48	

Su 162 pazienti in studio si è riscontrato ENE+ all'esame istologico in 1 caso (0.6%) solo a sinistra, 1 caso solamente a destra ed in 1 caso bilateralmente. Il raggruppamento dei pazienti in base al pTN lo vediamo in *tabella 8*.

Tabella 8

pT	1a	1b	2	3	4a		
	5 (3.1%)	9 (5.6%)	52 (32.1%)	86 (53.1%)	10 (6.2%)		
pN	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3a	N3b
	90 (55.6%)	7 (4.3%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	3	-	3

### 6.3.2 Risultati Oncologici

56 pazienti (34,6%) su 162 sono stati sottoposti a TOLMS (Transoral Laser Microsurgery), mentre il restante 65,4% ha subito un OPHL (Open Partial Horizontal Laryngectomy).<sup>21,32</sup> La dissezione del collo è stata eseguita nel 48,8% a sinistra e nel 51.9% dei casi a destra, nel contesto del trattamento del tumore primario. La radioterapia adiuvante è stata somministrata dopo il trattamento chirurgico in 31 pazienti (19,3%), mentre la chemioterapia è stata aggiunta a questa terapia in soli 5 (3.2%) casi. Inoltre, in 20 casi (12.3%) è stata anche eseguita radioterapia sul collo a sinistra ed in 22 pazienti (13.6%) sul collo di destra. In *tabella 9* vediamo le dosi dei trattamenti con RT.

Tabella 9

RT sul primario	50 Gy	55 Gy	59.4 Gy	60 Gy	62 Gy	66Gy	
	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1	7 (4.3%)	1	3 (1.9%)	
RT collo sinistro	30 Gy	50 Gy	54 Gy	56.1 Gy	60 Gy	63 Gy	66 Gy
	1	2	2 (1.2%)	1	3	1	3

RT collo destro	30 Gy	50 Gy	54 Gy	60 Gy	62 Gy	66 Gy	
	1	2	3	3	1	4 (2.5%)	

È stata riscontrata una recidiva di malattia in 31 pazienti (19,4%), di cui 21 con recidiva locale e 14 con recidiva regionale. Il tempo medio per la comparsa della recidiva è stato di 42.5 mesi ( $\pm 29.3SD$ ). La stadiazione clinica della recidiva è riassunta nella *tabella 10*.

Tabella 10

rcT	1a	1b	2	3	4a	4b	
	7 (4.3%)	2 (1.2%)	2	2	10 (6.2%)	1 (0.6%)	
rcN	0	1	2a	2b	2c	3a	3b
	14 (8.6%)	3 (1.9%)	-	1	-	-	10

Il tempo medio per la comparsa di recidiva locale nei ventuno pazienti è stato di 43.7 mesi ( $\pm 29.3SD$ ). Il trattamento di scelta per i pazienti con recidiva locale è stato in 11 casi (52.4%) la LT, in 2 pazienti (9.5%) la OPHL, in 3 casi (14.3%) la TLM, in 1 caso (4.8%) RT, in 6 pazienti (28.6%) la CHT ed in un caso (4.8%) la CHT+RT.

Nei 14 casi in cui si è vista una recidiva regionale il tempo medio di comparsa è stato di 44.5 mesi ( $\pm 28.9SD$ ). Per il trattamento si è optato in 6 casi (3.7%) per la chirurgia, in due casi (1.2%) CHT ed in un caso per la CT+RT. Gli stadi istologici sono riassunti nella *tabella 11*.

Tabella 11

rpT	1a	1b	2	3	4a	4b	
	2 (1.2%)	1 (0.6%)	-	5 (3.1%)	7 (4.3%)	-	
rpN	0	1	2a	2b	2c	3a	3b
	6 (3.7%)	2 (1.2%)	1	3 (1.9%)	-	-	4 (2.5%)

I livelli linfonodali interessati sono riassunti in *tabella 12*.

Tabella 12

	Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV	Va	Vb	VI
Sinistra									
- Si	-	-	2	1	2	2	-	-	-
Destra									
- Si	-	-	6	3	4	1	2	-	-

In 5 casi (3.1%) dei 14 pazienti in cui si è documentata una recidiva regionale abbiamo riscontrato ENE+.

In 10 casi (6.2%) si è anche verificata una recidiva a distanza con un tempo medio di insorgenza di 45.4 mesi ( $\pm 29$ SD). Cinque di questi pazienti sono stati trattati con chemioterapia. La durata media del follow-up è stata di 42.7 mesi ( $\pm 26.2$  SD). Venticinque pazienti (15,7%) erano deceduti all'ultimo follow-up e tra questi, solo nel 6,2% dei casi (10 pazienti) la morte è avvenuta con la presenza di malattia.

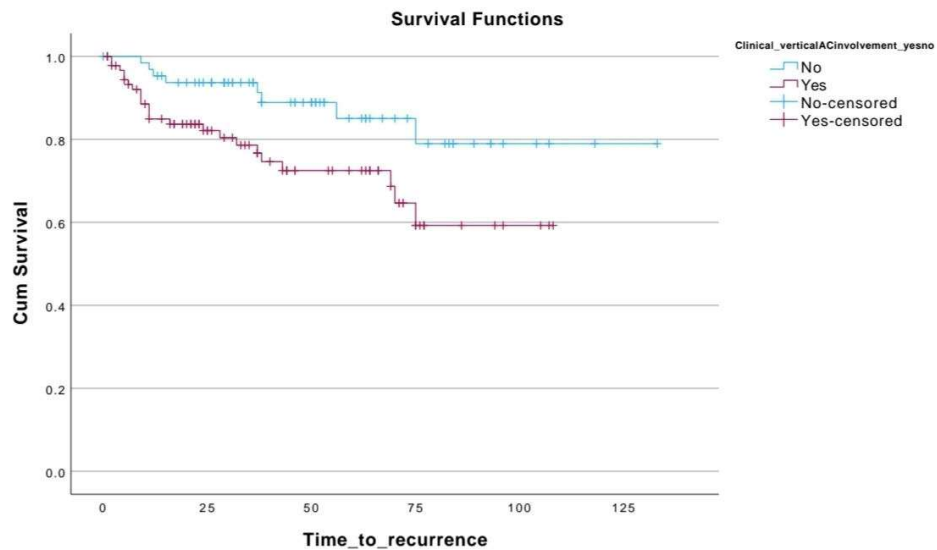


Figura 23

Nell'immagine 23 è rappresentata la curva di Kaplan-Meier riguardante l'analisi di sopravvivenza dei pazienti che hanno un'estensione verticale della commissura anteriore, indipendentemente dal tipo di estensione verticale, e i pazienti con un'estensione orizzontale o senza estensione. Dal grafico si evince chiaramente come i pazienti con estensione verticale abbiano avuto un tempo di comparsa della recidiva e quindi un OS significativamente inferiore rispetto a quelli con estensione differente.

### 6.3.3 Analisi dell'impatto prognostico dell'interessamento della Commissura Anteriore

L'analisi univariata ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di diffusione verticale del tumore attraverso l'AC e la recidiva di malattia ( $p = 0,036$  – OR 2,5, IC 95% 1,04-6,01), con un tasso di recidiva del 25% nei casi di

interessamento verticale dell'AC e dell'11,8% nei casi in cui non è presente interessamento verticale.

L'analisi multivariata, condotta mediante regressione logistica binaria e il modello di rischio proporzionale di Cox, controllando le principali covariate (ad esempio, tipo di intervento chirurgico TOLM vs OPHL), ha dimostrato invece l'assenza di significatività statistica ( $p = 0,16$ ) nell'associazione tra interessamento verticale dell'AC e malattia recidivante.

La classificazione dell'invasione dell'AC a livello istopatologico, in quattro categorie (libera, coinvolta, superata, bilaterale), non ha mostrato alcuna associazione statisticamente significativa con il rischio di recidiva. Analogamente, l'invasione radiologica non ha evidenziato associazioni statisticamente rilevanti.

L'analisi univariata non ha evidenziato alcuna associazione statisticamente significativa tra coinvolgimento dell'AC clinico o radiologico e la sopravvivenza specifica per malattia (DSS) e la sopravvivenza globale (OS).

Infine, la classificazione istopatologica dell'invasione dell'AC in quattro categorie non ha mostrato alcuna associazione statisticamente significativa con il rischio di morte o di morte correlata al tumore.

#### **6.3.4 Analisi dell'impatto dell'invasione della AC sul pN**

L'analisi univariata non ha evidenziato alcuna associazione statisticamente significativa tra l'invasione dell'AC e il suo pattern con il carico linfonodale, sia sul lato sinistro che su quello destro del collo.

#### **6.3.5 Analisi della sensibilità (Se), specificità (Spe), valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) dell'invasione della AC**

L'osservazione endoscopica dell'interessamento della commissura anteriore ha mostrato una sensibilità del 88,7%, una specificità del 72,3%, un valore predittivo positivo del 90,8% e un valore predittivo negativo del 67,4%, nel riconoscere l'invasione istopatologica, con una accuratezza diagnostica complessiva del 77,6%.

L'osservazione radiologica dell'interessamento della commissura anteriore ha mostrato una sensibilità dell'87,9%, una specificità del 64,6%, un valore predittivo positivo

dell'88,6% e un valore predittivo negativo del 63,1%, nel riconoscere l'invasione istopatologica, con un'accuratezza diagnostica complessiva dell'82,2%.

#### **6.4 Discussione**

Nello studio viene evidenziato come vi sia stata una recidiva di malattia in 31 pazienti (19.4%) su 162, con un tempo medio di insorgenza di 42.5 mesi ( $\pm 29.3$ SD). Si è anche dimostrato come nei pazienti in cui il tumore si estendeva verticalmente attraverso la commissura anteriore il tempo trascorso per la comparsa della recidiva è stato significativamente inferiore. È stato dimostrato come, appunto, ci sia un'associazione significativa tra l'estensione verticale attraverso la AC e la recidiva di malattia, con un tasso di recidiva del 25% nei casi di interessamento verticale e dell'11.8% nei pazienti in cui questo interessamento non era presente. Questo dato conferma ciò che troviamo in letteratura, dove si era già visto in una metanalisi che la differenza nell' LCR (tasso di controllo locale) a 5 anni tra i tumori glottici con interessamento della commissura anteriore e quelli senza interessamento fosse del 12% ( $p > 0.0001$ , IC 95%: 8% - 16%).<sup>35</sup> Il motivo per cui questo accade potrebbe anche essere parzialmente spiegato dai limiti delle tecniche terapeutiche adoperate in questi casi, quali TOLMS ed RT.

Nell'esecuzione della chirurgia endoscopica, l'esposizione della commissura anteriore e la visualizzazione tangenziale della stessa rappresentano una delle sfide più complesse, con ripercussioni importanti sulla radicalità del trattamento. In particolare, è più difficile ottenere una corretta clearance del margine profondo e di conseguenza avere un tasso di margini positivi sicuramente maggiore.<sup>36,37</sup> Le insidie del trattamento con RT hanno alla base il fatto che la commissura sia una struttura situata in prossimità dell'aria e della cartilagine tiroidea. La tendenza delle radiazioni ionizzanti nell'attraversare l'interfaccia tra due mezzi differenti (aria-tessuto in questo caso) è quella di ricadere e progressivamente riacquisire energia. Il limite tecnico, soprattutto nei pazienti magri, dove la AC e la cartilagine sono situate in prossimità dalla superficie cutanea, è il rischio di sottodosaggio a livello dell'interfaccia aria-tessuto, e quindi, in generale, di non garantire un'equa distribuzione della dose nelle aree target. Irradiare correttamente la AC è complesso ed è il motivo per il quale i risultati sono scadenti quando c'è un interessamento estensivo.<sup>38,39</sup>

L'interessamento della AC ha il medesimo impatto prognostico anche per le neoplasie in stadio T2, sia per la TOLMS che per la RT.

Allo stesso tempo nello studio si è anche dimostrato come effettuando un'analisi multivariata e controllando le due variabili trattamento, ovvero la TOLMS e la OPHL, la significatività statistica dell'associazione tra l'interessamento della AC e la comparsa della recidiva decadesse ( $p=16$ ). Questo dato è inevitabilmente sospetto e potrebbe suggerire come, al di là dell'interessamento della AC e del preciso pattern di interessamento, sia il trattamento scelto in questi pazienti il maggior determinante sulla comparsa della recidiva. Quindi, si potrebbe pensare che la chirurgia endoscopica possa non essere radicale in questi casi e di conseguenza si dovrebbe ricorrere ad un trattamento più aggressivo. A conferma di questo, in letteratura si è visto che alcuni fattori, come la profondità dell'invasione, la diffusione perineurale o la presenza di micrometastasi, non riescono ad essere individuati correttamente dalle tecniche di imaging o cliniche preoperatorie. L'esame istologico su campione chirurgico rimane il metodo più accurato per la stadiazione definitiva, evidenziando come la chirurgia open risulti essere vantaggiosa in questi casi. In letteratura è noto come dei pazienti in stadio T2, il 25% circa aveva fattori di rischio non evidenziati dalla diagnosi clinica preoperatoria, che poi si dimostravano avere un impatto non trascurabile sulla prognosi. Questo gap prognostico può essere ridotto in sede di trattamento qualora si optasse per la OPHL o per la RT a frazione  $> 200$  cGy, che mostrano un DSS e OS a 5 anni rispettivamente del 92% e 91%. La strategia con RT ha mostrato ottimi risultati ed è raccomandata per gli stadi T1 con coinvolgimento della AC, ma si è dimostrata meno efficace sui T2.<sup>40,41</sup>

Si è visto, quindi, come le neoplasie in stadio T2 necessitino di trattamenti più aggressivi per colmare il gap prognostico dato dall'interessamento della commissura anteriore e, di conseguenza, la scelta di una OPHL tipo II sarebbe più appropriata rispetto alla TOLM. L'evidenza che l'interessamento della AC configuri un grosso limite per la chirurgia endoscopica è ormai assodata. La OPHL garantisce, infatti, una clearance dell'intero compartimento anteriore e della cartilagine tiroidea, includendo anche lo spazio preepiglottico, fino al margine superiore della cartilagine cricoidea o fino al primo anello tracheale (nel caso della OPHL tipo III). Quindi possiamo dedurre che i tumori originanti dalla commissura anteriore, al contrario di quelli originanti da altre zone della laringe, anche a parità di stadio, necessitino di un trattamento più radicale per ottenere una

accurata clearance della cartilagine tiroidea. In letteratura è stato visto come nelle OPHL con crico-ioido-epiglottopessi (tipo IIa) si otteneva un controllo locale maggiore delle vide di diffusione.<sup>32,40,42</sup>

Nello studio non si è evidenziata associazione significativa tra la modalità di invasione istopatologica e radiologica della AC ed il rischio di recidiva. Così come non ha mostrato valore statistico l'associazione dell'interessamento radiologico e istologico della AC e la sopravvivenza specifica per la malattia (DSS) e la sopravvivenza globale (OS). Non si è dimostrata associazione significativa tra la classificazione istologica dell'interessamento della AC ed il rischio di morte o di morte correlata al tumore. Allo stesso tempo, l'analisi dell'associazione tra l'interessamento ed il pattern di interessamento della AC con il carico linfonodale sul collo non ha mostrato significatività statistica, su entrambe i lati.

L'analisi della sensibilità, specificità, del valore predittivo positivo e del valore predittivo negativo dell'invasione della AC ha mostrato un'accuratezza diagnostica complessiva dell'indagine endoscopica del 77,6% ed un'accuratezza complessiva dell'indagine radiologica dell'82,2%. La valutazione radiologica, quindi, risulta avere un'accuratezza diagnostica maggiore di quella clinica. Il risultato è spiegabile andando ad analizzare l'atteggiamento dei tumori che interessano la AC. Queste neoplasie hanno una spiccata tendenza all'estensione sottomucosa sia superiormente, verso lo spazio preepiglottico, che inferiormente verso il cono elastico. Queste caratteristiche di diffusione solo difficilmente riscontrabili endoscopicamente, in particolar modo quando lo stadio non è avanzato e, di conseguenza, l'utilizzo di tecniche di imaging come l'RM facilita l'identificazione di estensioni più profonde. Il motivo per cui i tumori con interessamento della AC abbiano questo atteggiamento è da ricondurre ad una serie di caratteristiche della regione stessa.

La commissura anteriore va incontro ad uno sviluppo embriologico che la rende classificabile come una parte distinta della laringe. Lo sviluppo inizia nell'embrione alla 7-8 settimana, dove le due lamine laterali della cartilagine tiroidea sono connesse da una banda di tessuto mesenchimale che si estende per tutta la lunghezza della cartilagine. Dall'undicesima settimana la porzione ventrale della banda differenzia nella lamina intermedia della cartilagine, la sua porzione dorsale formerà invece il processo mediano

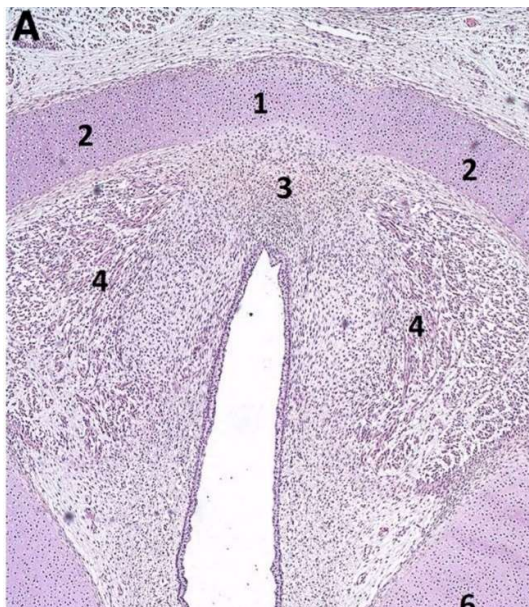


Figura 24 1: lamina intermedia; 2: lamina laterale; 3: processo mediano; 4: fibre muscolari; 6: cartilagine cricoide

e darà origine anche al futuro legamento conoide. Le fibre muscolari dei muscoli vocali termineranno nella parte dorsale del processo mediano, il quale progressivamente evolve nel legamento di Broyle, come evidenziato dall'orientamento delle fibre. Questo legamento si integra nella regione della commissura fornendo supporto strutturale.



Figura 25 1: fasci di fibre di collagene della commissura; 2: lamina intermedia; 4: macula flava; 6: fibre muscolari.

Alla 33<sup>a</sup> settimana il processo mediano è localizzato sul piano glottico e la sua rete di fibre di collagene si inserisce nella cartilagine della lamina intermedia, consentendo di definirlo, dal punto di vista istologico, come il pericondrio della lamina intermedia, anche se non è considerabile come una barriera effettiva all'invasione tumorale.<sup>43,44</sup> Al termine dello sviluppo il tendine del legamento vocale si inserisce direttamente nella cartilagine ialina della lamina intermedia e non è presente pericondrio interno a livello dell'inserzione. Questo sviluppo porterà la mucosa ad essere più vicina al framework cartilagineo a livello della AC, con una distanza di soli 2-3mm. Il dato è rilevante poiché è il più basso dell'intera laringe, in quanto nelle altre regioni vi sono interposte altre strutture.<sup>45,46</sup>

A livello del tendine legamento vocale, con l'avanzare degli anni, vi è una progressiva perdita dei glicosamminoglicani solfati (GAGs), con riduzione della capacità di ritenere l'acqua. Questo determina una riduzione dell'elasticità ed un aumento della rigidità che porteranno ad un decremento della flessibilità nelle zone di inserzione tendinea, concentrando lo sforzo muscolare in un unico punto, la commissura. A partire dalla terza decade di vita, proprio in questo punto di maggior tensione, la cartilagine tiroidea va incontro ad un progressivo processo di ossificazione endocondrale, anche in virtù della

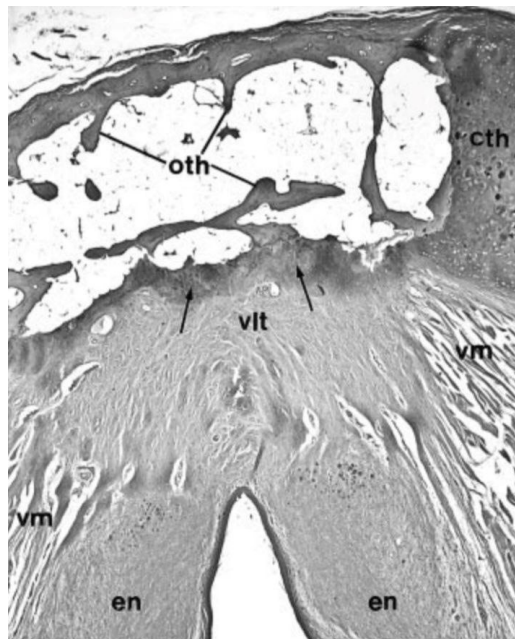


Figura 26 vlt: tendine del legamento vocale; oth: cartilagine tiroidea ossificata; cth: cartilagine cartilaginea; vm: muscolo vocale.

tensione generata sulle lamine dalla contrazione del muscolo costrittore del faringe all'atto deglutitorio.<sup>47</sup>

L'ossificazione endocondrale è un processo complesso che prevede una sequenza di cambiamenti nel comportamento dei condrociti, in coordinazione con quello dei vasi sanguigni, degli osteoclasti e di altre cellule. L'ossificazione è di tipo Haversiano, con formazione dei canali orizzontali di Volkmann, di quelli verticali di Havers, lamelle con osteociti e midollo adiposo.<sup>48</sup>

Lo studio di Classen et al. del 2014 ha analizzato questo processo di ossificazione della cartilagine tiroidea tramite l'utilizzo dei raggi X. Si è visto come vi sia un particolare pattern di ossificazione, con una cartilagine tiroidea che si ossifica lentamente e con alcune differenze in base al sesso. In particolare, nell'uomo l'apposizione ossea è significativamente più elevata tra i 41 ed i 60 anni. Nelle immagini RX seguenti viene mostrata proprio come questa progressiva calcificazione interessi in particolar modo la regione della commissura.<sup>49</sup>

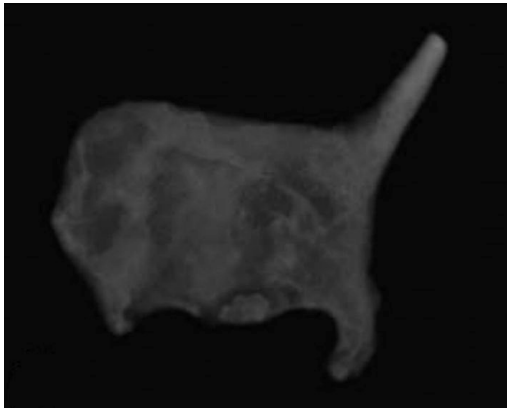


Figura 27 22 uomo di 16 anni

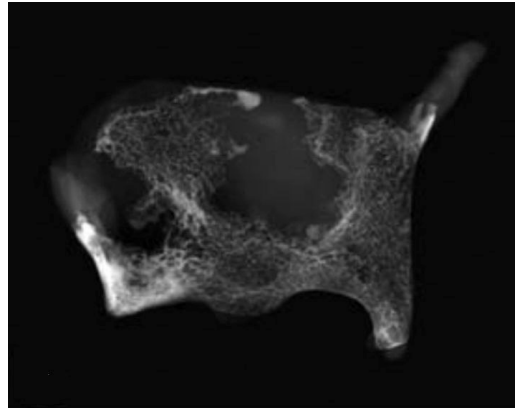


Figura 28 uomo di 34 anni

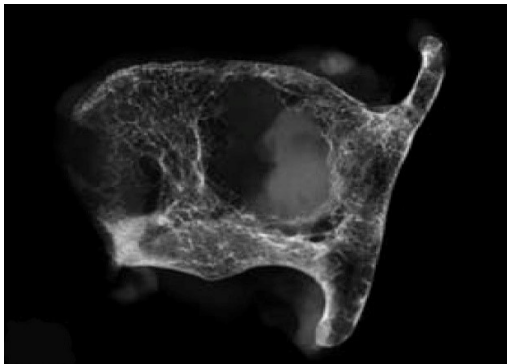


Figura 29 uomo di 63 anni

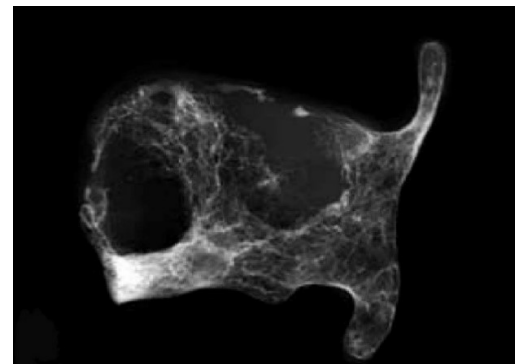


Figura 30 21 uomo di 82 anni

Viene dunque considerata come un'area dove l'ossificazione e l'assenza della barriera data dal pericondrio facilitano l'invasione tumorale.<sup>50</sup>

Un ulteriore fattore implicato nella maggiore tendenza alla diffusione dei tumori con interessamento della AC è il network linfo-vascolare che si crea tra il lume laringeo e le strutture prelaringee, ovvero tra le arterie laringee interne e i rami dell'arteria cricotiroidea. La comunicazione è resa possibile dai nuovi canali formatisi nella cartilagine ossificata.<sup>45</sup>

Nella *figura 31* vengono evidenziati i collegamenti arteriosi che si creano a livello pericommissurale, nell'immagine è stato preservato lo scheletro osseo laringeo. La tecnica con la quale è stata realizzata è il Corrosion casting, grazie al quale si riesce a creare una

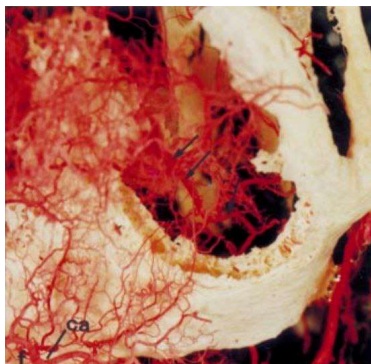


Figura 31

replica solida di strutture cave, in questo caso i vasi, liberate dai tessuti circostanti.<sup>51</sup>

La seguente è un'immagine realizzata nell' UOC di Otorinolaringoiatria del Policlinico San Martino, raffigurante proprio una sezione sagittale della laringe, dove è possibile vedere il tumore che permea la cartilagine tiroidea ossificata fino a dare un deposito

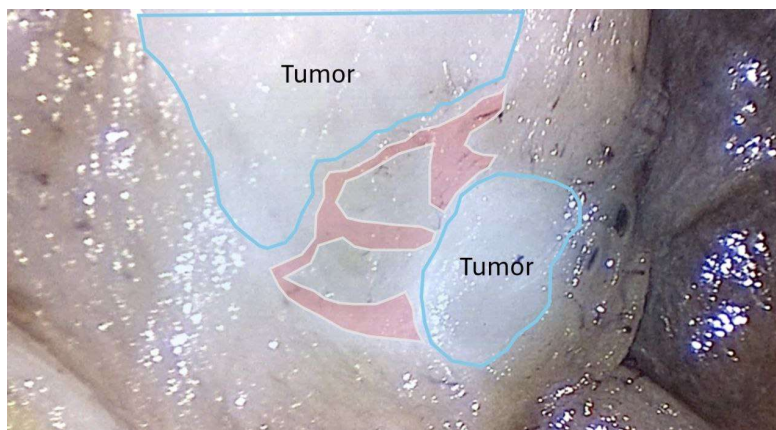


Figura 32

tumorale extra-laringeo. Le strutture evidenziate in rosso rappresentano il network linfo-vascolare creatosi con l'ossificazione.

## **6.5 Conclusioni**

In questo studio sono state analizzate le caratteristiche dell'interessamento della commissura anteriore, dal punto di vista clinico, radiologico ed istologico, in modo da comprendere quale impatto prognostico avessero. Si è dimostrato come nella coorte di pazienti studiati vi fosse una correlazione significativa tra l'interessamento verticale della commissura anteriore e la comparsa di recidive. In particolar modo, in questi pazienti la ricorrenza risulta presentarsi in un tempo inferiore.

Contemporaneamente si è anche visto che, normalizzando i dati per le due variabili indipendenti di trattamento, ovvero la chirurgia mininvasiva e quella open, questa correlazione perdesse di valore statistico.

La discordanza tra questi risultati potrebbe suggerire come il vero impatto prognostico negativo sulla comparsa di recidiva sia invece dato dalla scelta di un trattamento conservativo nei casi in cui la AC sia interessata verticalmente.

Inoltre, non si è avuta evidenza di alcuna associazione statisticamente significativa tra l'invasione dell'AC e il suo pattern con il carico linfonodale

In questa prospettiva, si suggerisce un'attenta valutazione preoperatoria della AC e, nei casi dubbi o confermati di coinvolgimento verticale, un orientamento verso trattamenti più aggressivi e radicali per massimizzare il controllo locale.

## 7 BIBLIOGRAFIA

1. Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie J. Lund & K. Thomas Robbins. *Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery*.
2. Giuseppe Anastasi, E. G. C. Tacchetti. *Trattato Di Anatomia Umana*.
3. Suárez-Quintanilla J., Fernández Cabrera A. & Sharma S. *Anatomy, Head and Neck: Larynx*.
4. Prades, J. M. *et al.* The anterior commissure of the human larynx revisited. *Surgical and Radiologic Anatomy* **39**, 871–876 (2017).
5. Hakeem, A. H., Tubachi, J. & Pradhan, S. A. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO2 laser microsurgery. *Laryngoscope* **123**, 1912–1917 (2013).
6. Koroulakis A., Jamal Z. & Agarwal M. *Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes*.
7. Ferlito, A. *et al.* Squamous epithelial changes of the larynx: Diagnosis and therapy. *Head and Neck* vol. 34 1810–1816 Preprint at <https://doi.org/10.1002/hed.21862> (2012).
8. Weller, Nankivell, P. C., Mcconkey, C., Paleri, V. ‡ & Mehanna, H. M. *The Risk and Interval to Malignancy of Patients with Laryngeal Dysplasia; a Systematic Review of Case Series and Meta-Analysis*.
9. Hoffman, H. T. *et al.* Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* vol. 116 1–13 Preprint at <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26> (2006).
10. Li, X. *et al.* Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases* vol. 207 479–488 Preprint at <https://doi.org/10.1093/infdis/jis698> (2013).

11. Redaelli De Zinis, L. O. *et al.* The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: Therapeutic implications. *Head Neck* **24**, 913–920 (2002).
12. Waldfaher, F., Hauptmann, B. & Iro, H. Die Halslymphknotenmetastasierung des glottischen Larynxkarzinoms Lymph Node Metastasis of Glottic Laryngeal Carcinoma. (2004) doi:10.1055/s-2004-826075 ISSN826075 826075 ISSN.
13. Garas, J. & McGuirt, W. F. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery* **27**, 1–4 (2006).
14. Yucel OT, Yilmaz T, Unal OF & Tunan E. Distant Metastases in laryngeal squamous cell carcinoma. (1999).
15. Magliocca K. Staging-larynx. (2019).
16. Bradford, C. R., Ferlito, A., Devaney, K. O., Mäkitie, A. A. & Rinaldo, A. Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* vol. 5 74–81 Preprint at <https://doi.org/10.1002/lio2.353> (2020).
17. Devaney, K. O. *et al.* CLINICOPATHOLOGICAL CONSULTATION PRETREATMENT PATHOLOGIC PROGNOSTIC FACTORS IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA. *Ann OtolRhinolLaryngol* vol. 106 (1997).
18. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Head and Neck Cancers.* (2025).
19. De Vincentiis M. *Linee Guida Sul Cancro Della Laringe.*
20. McWhorter AJ & Hoffman HT. Transoral laser microsurgery for laryngeal malignancies. *Curr Probl Cancer* **29**, 180–189 (2005).
21. Remacle M *et al.* Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. (2000).

22. Piquet JJ & Chevalier D. Laser and glottic excision. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*.
23. Remacle, M. *et al*. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* vol. 264 499–504 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0279-z> (2007).
24. Remacle, M. *et al*. Endoscopic supraglottic laryngectomy: A proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **266**, 993–998 (2009).
25. Rudert, H. H. & Werner, J. A. *Endoscopic Resections of Glottic and Supraglottic Carcinomas with the CO2 Laser*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* vol. 252 (1995).
26. Zeitels SM, Koufman JA, Davis RK & Vaughan CW. Endoscopic treatment of supraglottic and hypopharynx cancer. *Laryngoscope* (1994).
27. Zeitels, S. M., Vaughan, C. W., Domanowski, G. F., Fuleihan, N. S. & Simpson li, G. T. ORIGINAL ARTICLES *Laser Epiglottectomy: Endoscopic Technique and Indications*. vol. 103 (1990).
28. Lefebvre, J. L. *What Is the Role of Primary Surgery in the Treatment of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer? Hayes Martin Lecture*. <http://archotol.jamanetwork.com/>.
29. Thomas, L. *et al*. Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: A systematic review of English language literature. *Cancer Treatment Reviews* vol. 38 203–211 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.05.010> (2012).
30. Pellini, R. *et al*. Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: A multi-institutional series. *Head Neck* **30**, 372–379 (2008).

31. Piazza, C. *et al.* *Salvage Surgery After Radiotherapy for Laryngeal Cancer From Endoscopic Resections to Open-Neck Partial and Total Laryngectomies. REPRINTED) ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG* vol. 133 [www.archoto.com](http://www.archoto.com) (2007).
32. Succo, G. *et al.* Open partial horizontal laryngectomies: A proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **271**, 2489–2496 (2014).
33. Obid, R., Redlich, M. & Tomeh, C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* vol. 31 1–11 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.09.001> (2019).
34. Andaloro C & Widrich J. Total Laryngectomy. (2023).
35. Tulli, M. *et al.* The prognostic value of anterior commissure involvement in T1 glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* vol. 130 1932–1940 Preprint at <https://doi.org/10.1002/lary.28395> (2020).
36. Piazza, C. *et al.* Preoperative clinical predictors of difficult laryngeal exposure for microlaryngoscopy: The laryngoscore. *Laryngoscope* **124**, 2561–2567 (2014).
37. Piazza, C. *et al.* Laryngeal exposure and margin status in glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. *Laryngoscope* **128**, 1146–1151 (2018).
38. Bradley, P. J. *et al.* Primary treatment of the anterior vocal commissure squamous carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* vol. 263 879–888 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0138-3> (2006).
39. Ahmed, W. A. *et al.* *PATHOLOGIC EVALUATION OF PRIMARY LARYNGEAL ANTERIOR COMMISSURE CARCINOMA BOTH IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE OPEN SURGERY AS INITIAL TREATMENT AND IN THOSE WHO*

HAVE UNDERGONE SALVAGE SURGERY AFTER IRRADIATION FAILURE. vol. 90  
www.entjournal.com ■ 223.

40. Leszczyńska, M. *et al.* Adverse histopathological findings in glottic cancer with anterior commissure involvement. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **272**, 1973–1981 (2015).
41. Chen, M., Joseph Tung-chieh Chang, T., Chun-ta Liao, T. & Ngan-ming Tsang, T. *RADIOTHERAPY OF EARLY-STAGE GLOTTIC CANCER: ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING PROGNOSIS WEN-CHENG CHEN, MD. Ann Owl Rhinal Laryngol* vol. 112 (2003).
42. Chen S, Gong H & Huang N. Horizontal middle partial laryngectomy with cricothyroidopexy: an effective treatment for stage T1b glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol* (2023).
43. Gammarota, L., Rucci, L., Bruna, M. & Cirri, B. *CARCINOMA OF THE ANTERIOR COMMISSURE OF THE LARYNX: I. EMBRYOLOGICAL AND ANATOMIC CONSIDERATIONS.*
44. Rucci, L., Gammarota, L. & Oreste Gallo, I. *CARCINOMA OF THE ANTERIOR COMMISSURE OF THE LARYNX: II. PROPOSAL OF A NEW STAGING SYSTEM.* (1996).
45. Paulsen, F., Kimpel, M., Lockemann, U. & Tillmann, B. *Effects of Ageing on the Insertion Zones of the Human Vocal Fold. J. Anat* vol. 196 (2000).
46. Mor, N. & Blitzer, A. Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. *Otolaryngologic Clinics of North America* vol. 48 533–545 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.04.002> (2015).
47. Rudert, H. & Werner, J. A. *Functional and Clinical Anatomy of the Anterior Commissure. Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger* vol. 49 (1995).
48. Mackie, E. J., Ahmed, Y. A., Tatarczuch, L., Chen, K. S. & Mirams, M. Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the

- developing skeleton. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 40 46–62 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.06.009> (2008).
49. Claassen, H., Schicht, M., Sel, S. & Paulsen, F. Special pattern of endochondral ossification in human laryngeal cartilages: X-ray and light-microscopic studies on thyroid cartilage. *Clinical Anatomy* **27**, 423–430 (2014).
  50. Yeager VL & Archer CR. Anatomical routes for cancer invasion of laryngeal cartilages. *Laryngoscope* (1982).
  51. Cornillie, P., Casteleyn, C., von Horst, C. & Henry, R. Corrosion casting in anatomy: Visualizing the architecture of hollow structures and surface details. in *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia* vol. 48 591–604 (Blackwell Publishing Ltd, 2019).