GIUSEPPE DOSSETTI:
I VALORI - SVILUPPO E TUTELA DEI DIRITTI
ASSOCIAZIONE CULTURALE ONLUS

TUMORI della TESTA e del COLLO
PAZIENTI, PERCORSI, PROGRESSI
MALATTIE RARE E DISABILITÀ
"Siamo Rari ... ma Tanti" 30 giugno 2011
CAMERA DEI DEPUTATI Palazzo Marini – Roma

L'importanza della preservazione d'organo

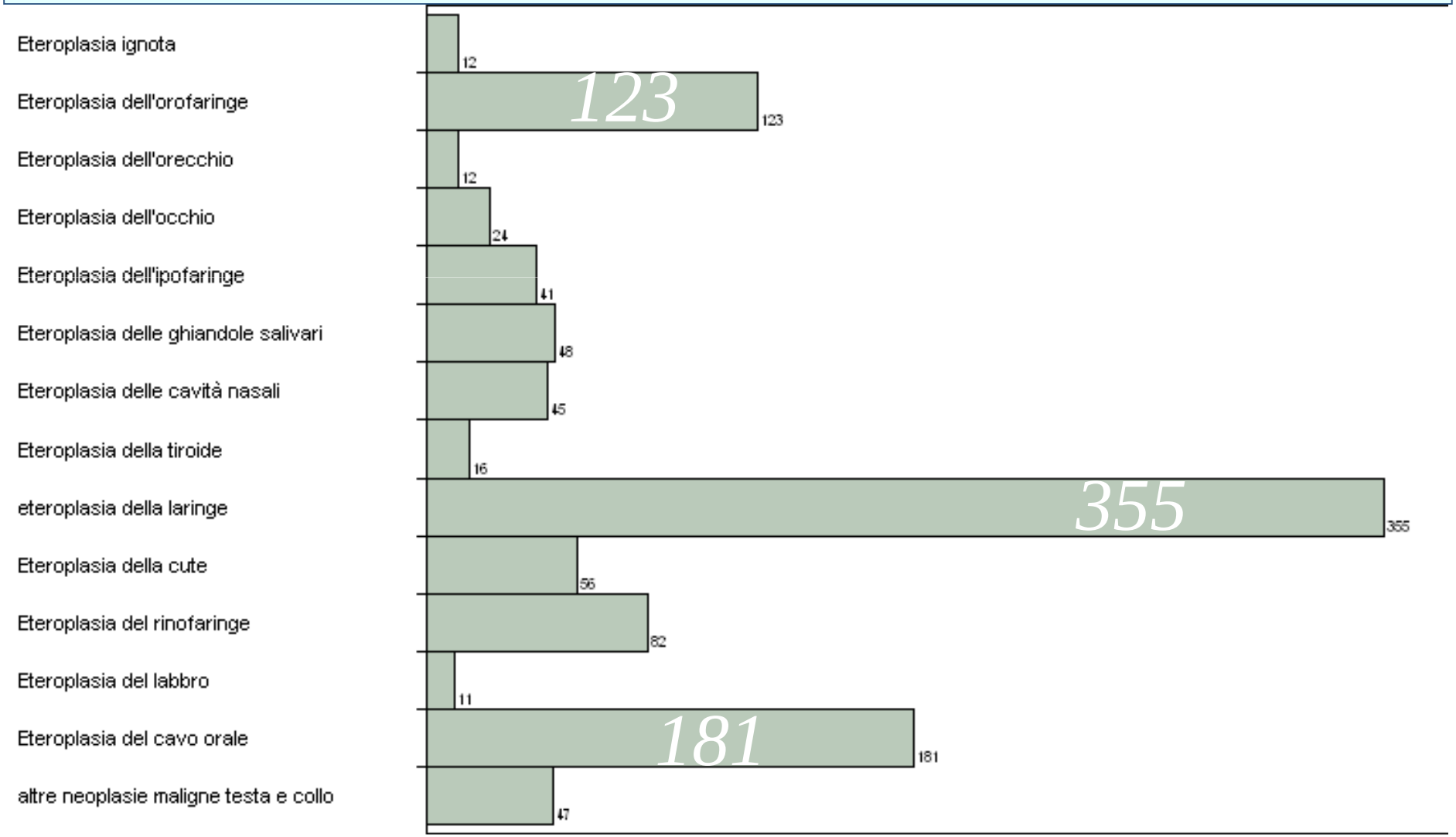
Prof. G. Almadori

UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE
Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli "
ISTITUTO DI CLINICA OTORINOLARINGOIATRICA
Direttore: Prof. Gaetano Paludetti



I numeri del nostro Tumor Board

Da ottobre 2005 a novembre 2010 sono stati valutati collegialmente 1053 pazienti con neoplasia della testa e del collo.





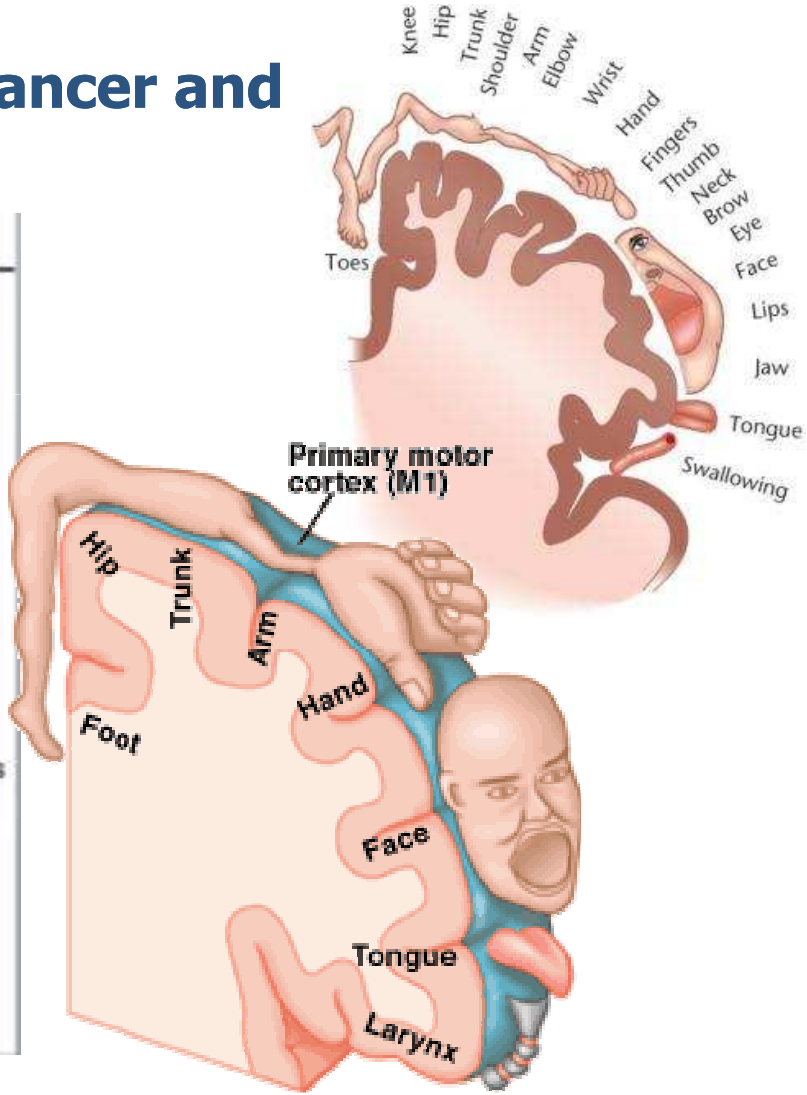
The reconstruction is aimed not to simply fill a defect, but rather to restore physiological and social function

Relevance of the Head and Neck Cancer and QOL

2009 Estimated US Cancer Cases*

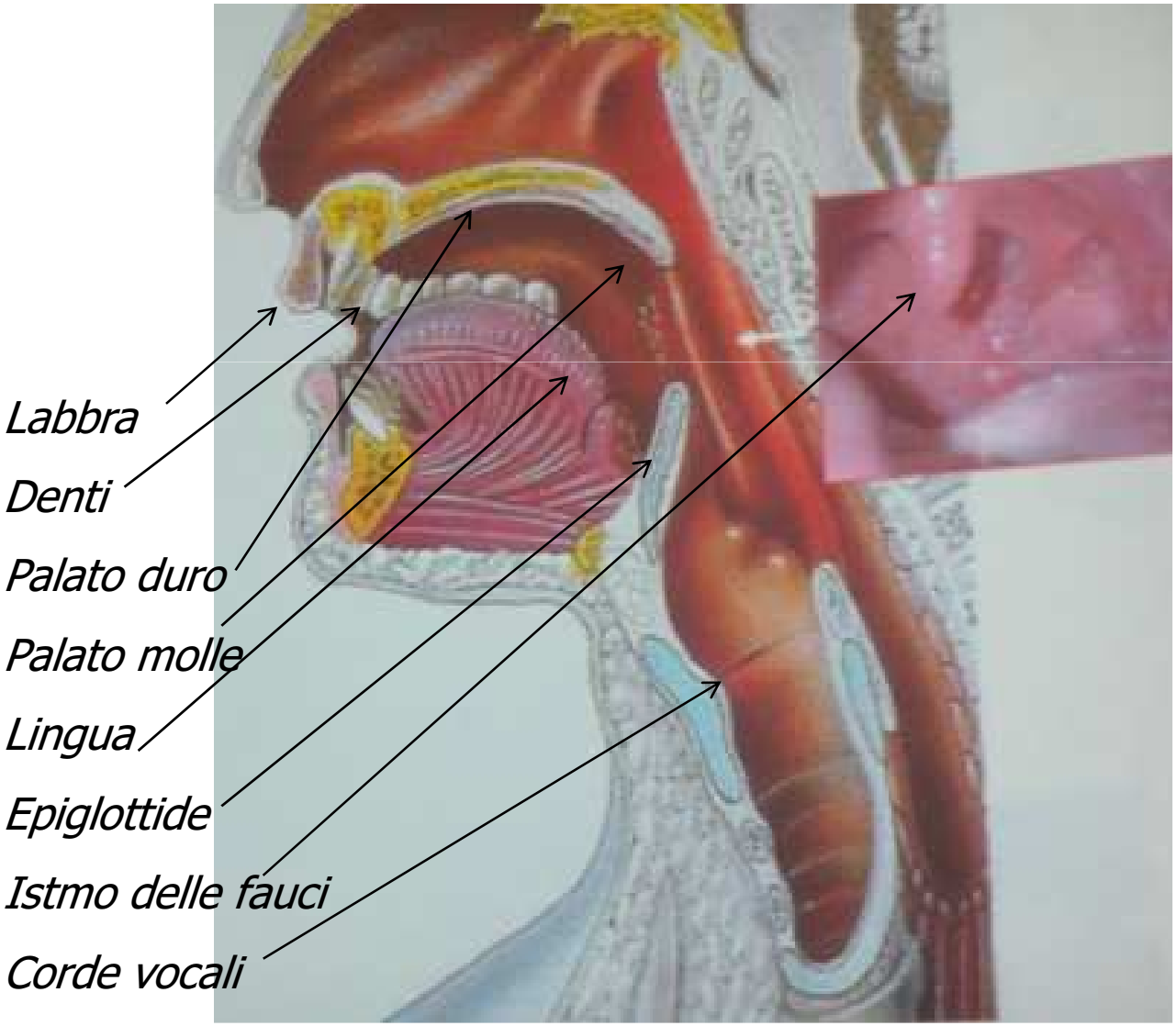
		Men 766,130	Women 713,220		
Prostate	25%			27%	Breast
Lung & bronchus	15%			14%	Lung & bronchus
Colon & rectum	10%			10%	Colon & rectum
Urinary bladder	7%			6%	Uterine corpus
Melanoma of skin	5%			4%	Non-Hodgkin lymphoma
Non-Hodgkin lymphoma	5%			4%	Melanoma of skin
Kidney & renal pelvis	5%			4%	Thyroid
Leukemia	3%			3%	Kidney & renal pelvis
Oral cavity	3%			3%	Ovary
Pancreas	3%			3%	Pancreas
All Other Sites	19%			22%	All Other Sites

*Excludes basal and squamous cell skin cancers and in situ carcinomas except urinary bladder.
Source: American Cancer Society, 2009.



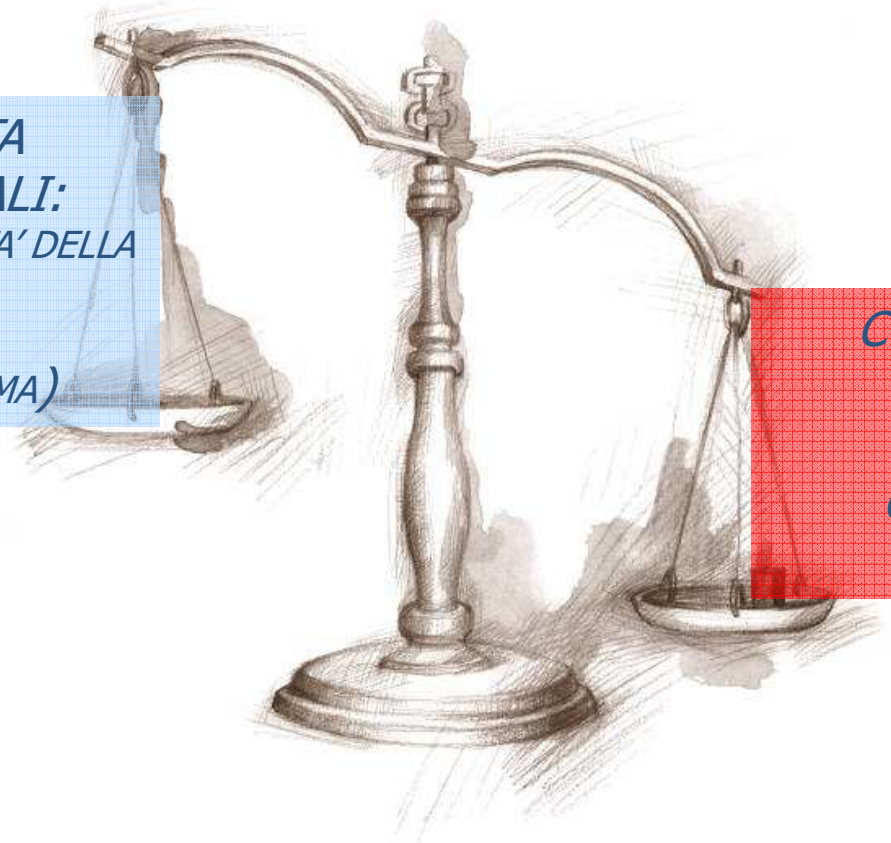
FUNZIONI DEL TRATTO AERODIGESTIVO SUPERIORE

- Respirazione
- Deglutizione
- Fonazione
- Articolazione
- Cosmesi



OUTCOME

QUALITA' DELLA VITA
(RISULTATI FUNZIONALI:
PRESERVAZIONE E QUALITA' DELLA VOCE
DEGLUTIZIONE
ASSENZA DI TRACHEOSTOMA)



CONTROLLO DEL CANCRO
(RISULTATO ONCOLOGICO:
OS DFS, MFS)

IERI

COSA È CAMBIATO?

INNOVAZIONI TECNOLOGICHE

CAMPO DIAGNOSTICO

Endoscopia

Imaging

TC multistrato, RM e PET TC

Patologia molecolare

Caratterizzazione molecolare

(EGFR, p53, ciclina D1,Bcl2, galectina 3, HPV)

CAMPO TERAPEUTICO

Chirurgia endoscopica con laser

Chirurgia ricostruttiva

Chemioterapia

Radioterapia (IMRT, IORT)

Farmaci a bersaglio molecolare

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE
"TUMOR BOARD"

COSA È CAMBIATO?

PROGRESSIVA INDICAZIONE A STRATEGIE TERAPEUTICHE DI

PRESERVAZIONE D'ORGANO E FUNZIONE

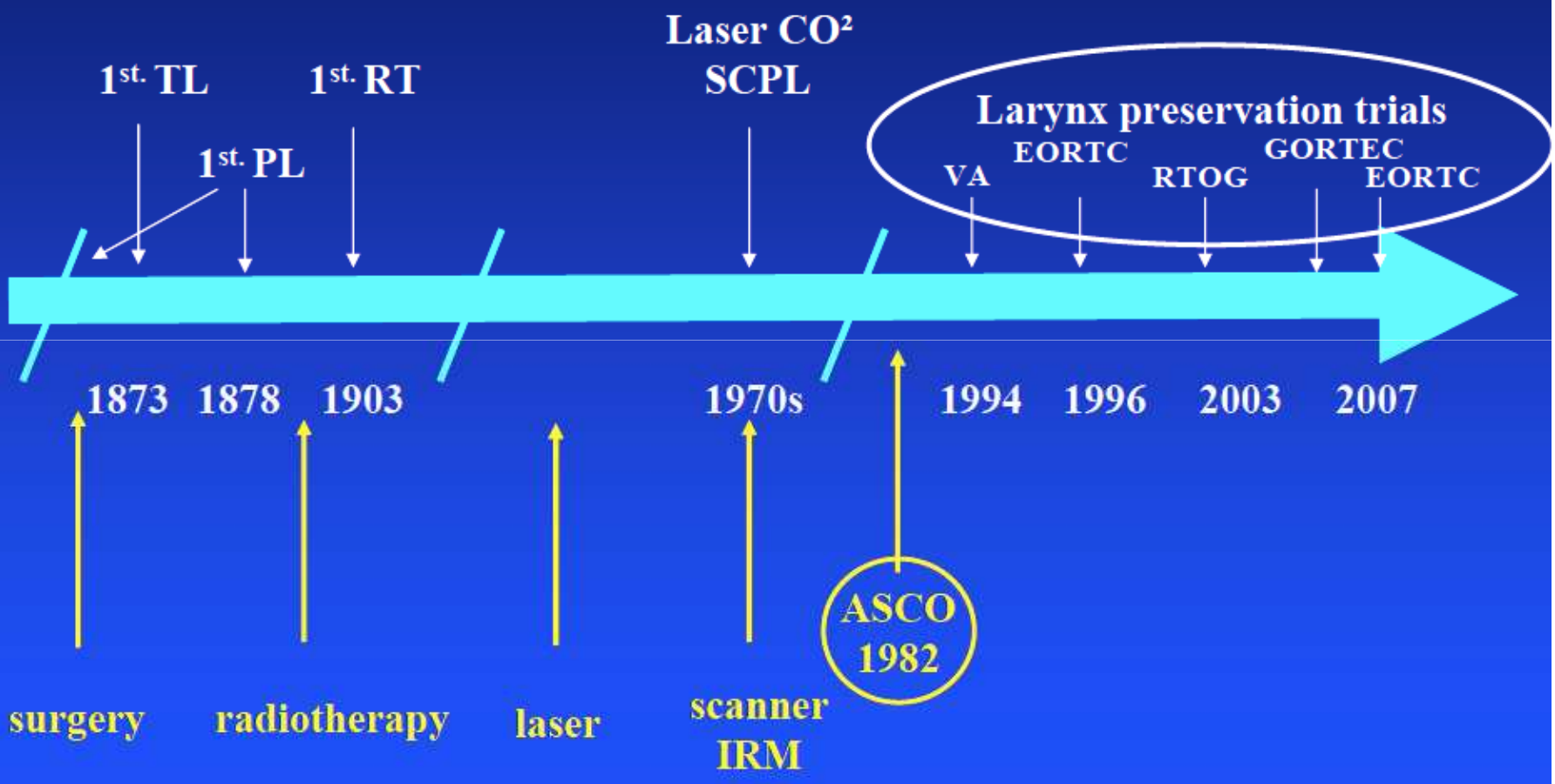
CHIRURGIA CONSERVATIVA MAGGIORE

TRATTAMENTI CHEMIO-RADIOTERAPICI INTEGRATI

TERAPIA A BERSAGLIO MOLECOLARE (ERBITUX + RT)

TERAPIA INDIVIDUALIZZATA

Milestones in larynx/hypopharynx management

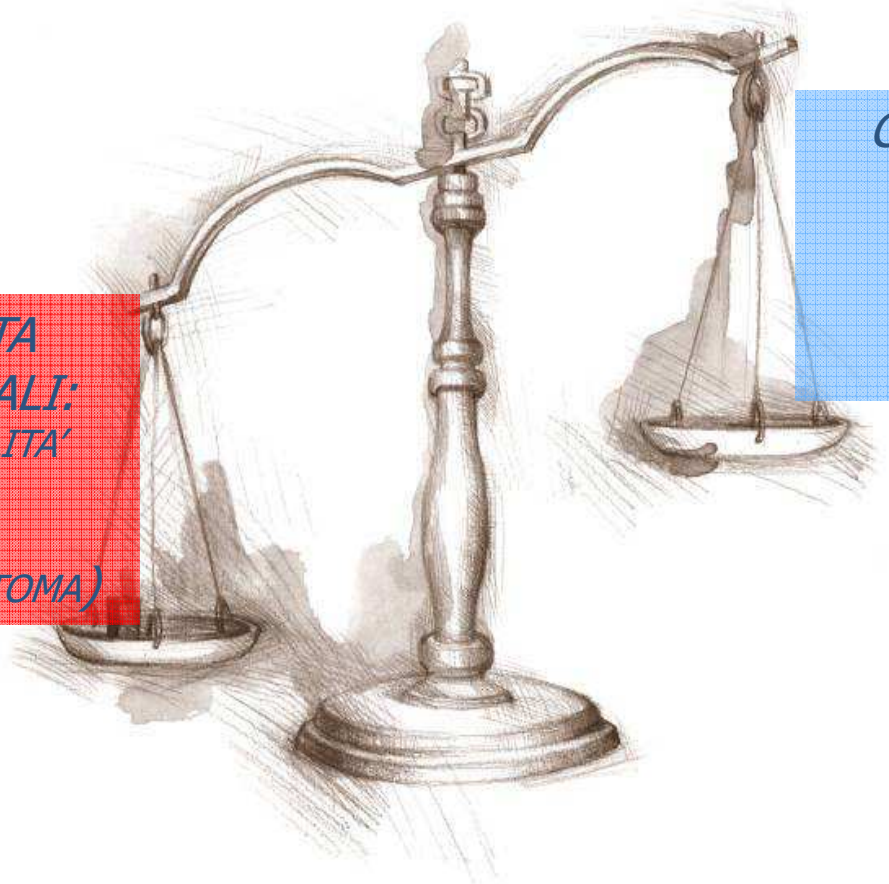


TL = total laryngectomy, PL = partial laryngectomy, RT = radiation therapy, SCPL = supracricoid partial laryngectomy, VA = Veterans Affairs Larynx Cancer Study Group, EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer, RTOG = Radiation Therapy Oncology Group, GORTEC = Groupe Oncologie Radiotherapie Tete Et Cou

2008

OUTCOME

CONTROLLO DEL CANCRO (RISULTATO ONCOLOGICO: OS DFS, MFS)



QUALITA' DELLA VITA (RISULTATI FUNZIONALI:
PRESERVAZIONE E QUALITA' DELLA VOCE
DEGLUTIZIONE
ASSENZA DI TRACHEOSTOMA)

OGGI

STRATEGIE DI PRESERVAZIONE D'ORGANO

- L'attenzione alla funzione ha portato ai protocolli di preservazione d'organo radiochemioterapici, alla chirurgia conservativa, alla chirurgia ricostruttiva

- Le 2 sedi più frequenti: cavo orale e laringe hanno conosciuto destini opposti

TABLE 13. Trends in 5-Year Relative Survival Rates* (%) by Race and Year of Diagnosis, United States, 1975-2005

	ALL RACES			WHITE			AFRICAN AMERICAN		
	1975 TO 1977	1984 TO 1986	1999 TO 2005	1975 TO 1977	1984 TO 1986	1999 TO 2005	1975 TO 1977	1984 TO 1986	1999 TO 2005
All sites	50	54	68†	51	55	69†	40	41	59†
Brain	24	29	36†	23	28	35†	27	32	41†
Breast (female)	75	79	90†	76	80	91†	62	65	79†
Colon	52	59	66†	52	60	67†	46	50	56†
Esophagus	5	10	19†	6	11	20†	3	8	13†
Hodgkin lymphoma	74	79	86†	74	80	87†	71	75	81†
Kidney	51	56	69†	51	56	69†	50	54	66†
Larynx	67	66	63†	67	68	66	59	53	50
Leukemia	35	42	54†	36	43	55†	34	34	46†
Liver & bile duct	4	6	14†	4	6	13†	2	5	10†
Lung & bronchus	13	13	16†	13	14	17†	12	11	13†
Melanoma of the skin	82	87	93†	82	87	93†	60‡	70§	78‡
Myeloma	26	29	37†	25	27	38†	31	32	36†
Non-Hodgkin lymphoma	48	53	69†	48	54	70†	49	48	60†
Oral cavity	53	55	63†	55	57	64†	36	36	46†
Ovary	37	40	46†	37	39	46†	43	41	37
Pancreas	3	3	6†	3	3	6†	2	5	5†
Prostate	69	76	100†	70	77	100†	61	66	98†
Rectum	49	57	69†	49	58	69†	45	46	61†
Stomach	16	18	27†	15	18	25†	16	20	26†
Testis	83	93	96†	83	93	97†	73‡#	87‡	87
Thyroid	93	94	97†	93	94	98†	91	90	96
Urinary bladder	74	78	82†	75	79	83†	51	61	68†
Uterine cervix	70	68	72†	71	70	73	65	58	65
Uterine corpus	88	84	84†	89	85	87†	61	58	62

CA CANCER J CLIN 2010;60:277–300

Cancer Statistics, 2010

Ahmedin Jemal, DVM, PhD[1]; Rebecca Siegel, MPH[2]; Jiaquan Xu, MD[3]; Elizabeth Ward, PhD[4]

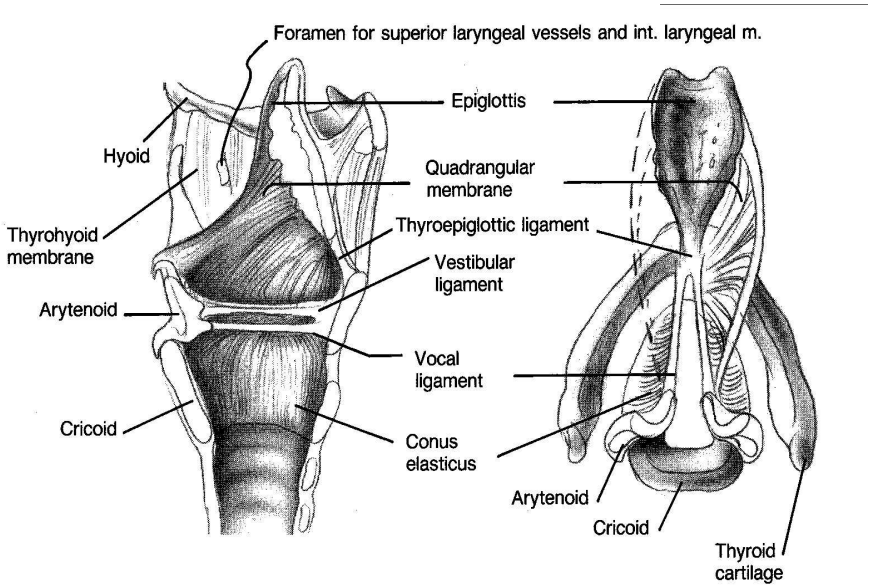
Laringe: preservazione d'organo

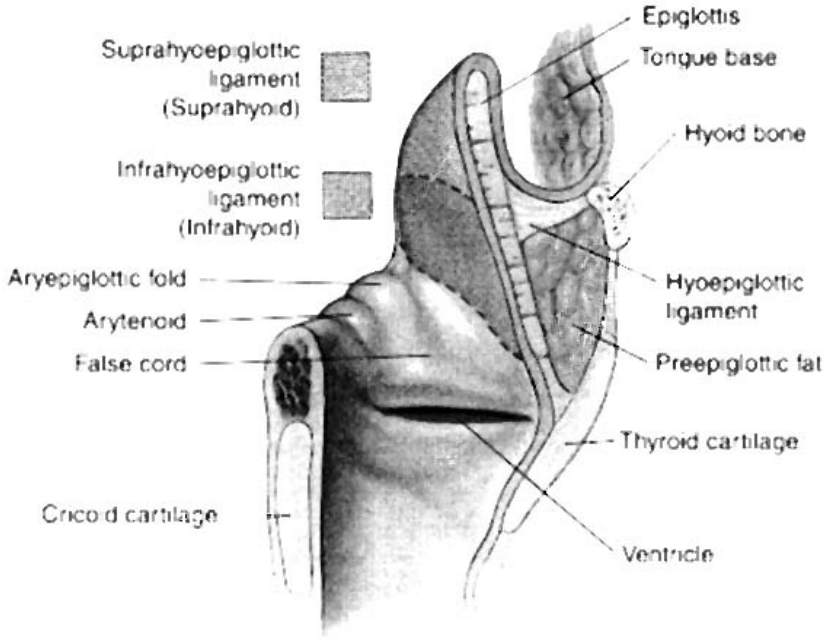
- Molti più pazienti preservano la funzione tramite radioterapia ± chemioterapia (o bioterapia: cetuximab ormai entrato nella pratica clinica) e/o chirurgia conservativa

- La prognosi non è migliorata rispetto a 30 anni fa (unica sede insieme al corpo dell'utero la cui prognosi è peggiorata)

Chirurgia conservativa della laringe

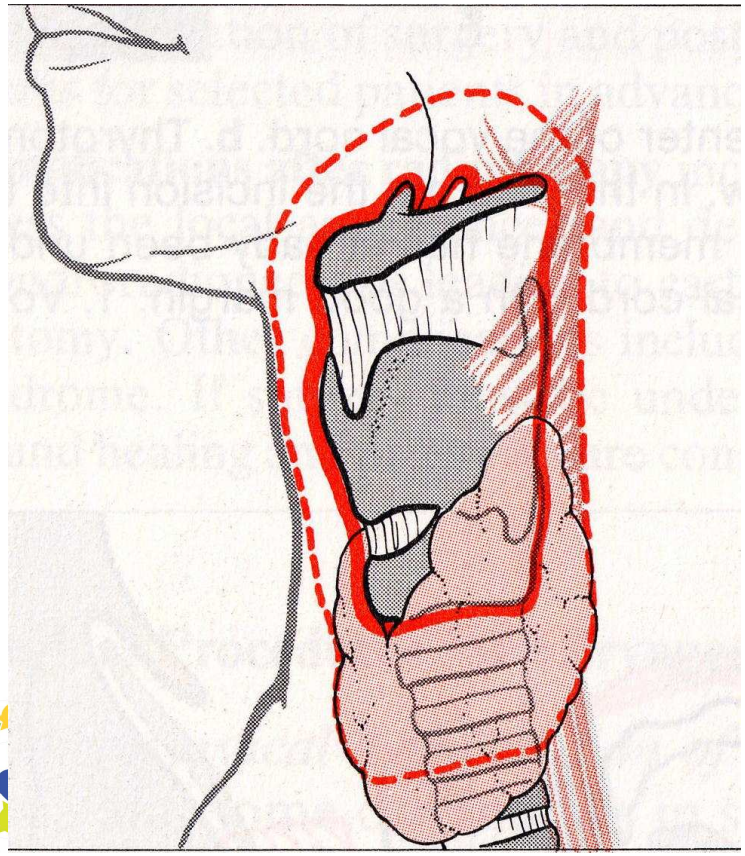
- Chirurgia endoscopica del tumore glottico (cT1a/b, cT2)
- Laringectomia Orizzontale Sovraglottica (endoscopica o per via tireotomica) (cT1, cT2, cT3 selezionati)
- Laringectomia sovracricoidea (SCL) con cricoioidopessia (CHP) o Cricoioidoepiglottopessia (CHEP) (cT2, cT3, cT4?) (anche come chirurgia di salvataggio dopo radioterapia)

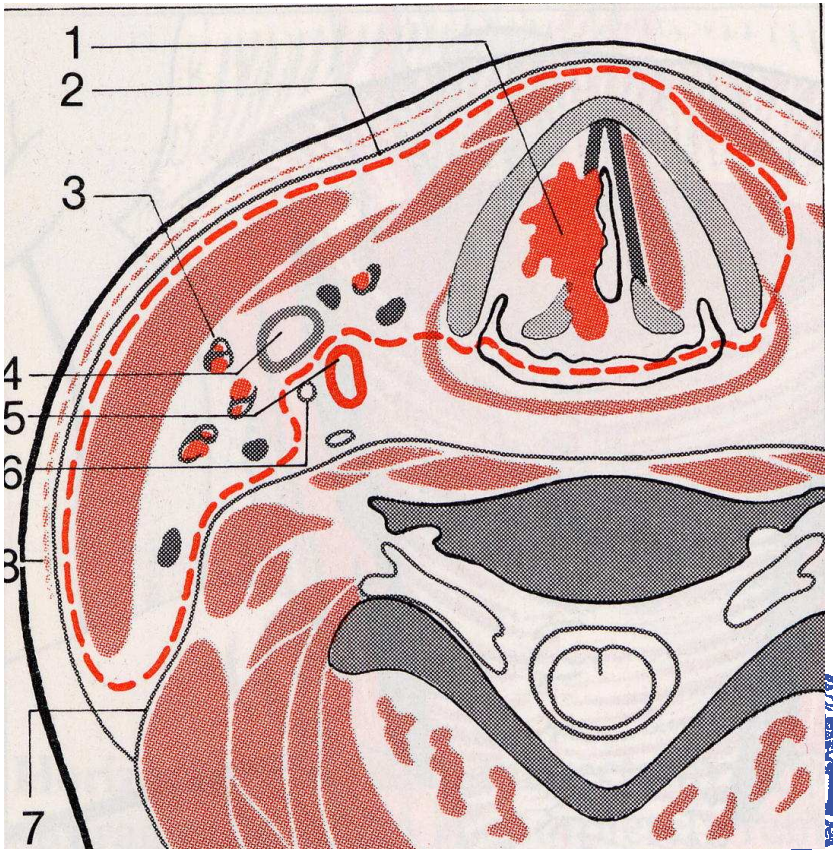




LARINGECTOMIA TOTALE

Dal punto di vista oncologico è un intervento formidabile perché sfrutta una limitante anatomica alla diffusione del tumore molto più efficace delle lamine elastiche: l'impalcatura fibrocartilaginea

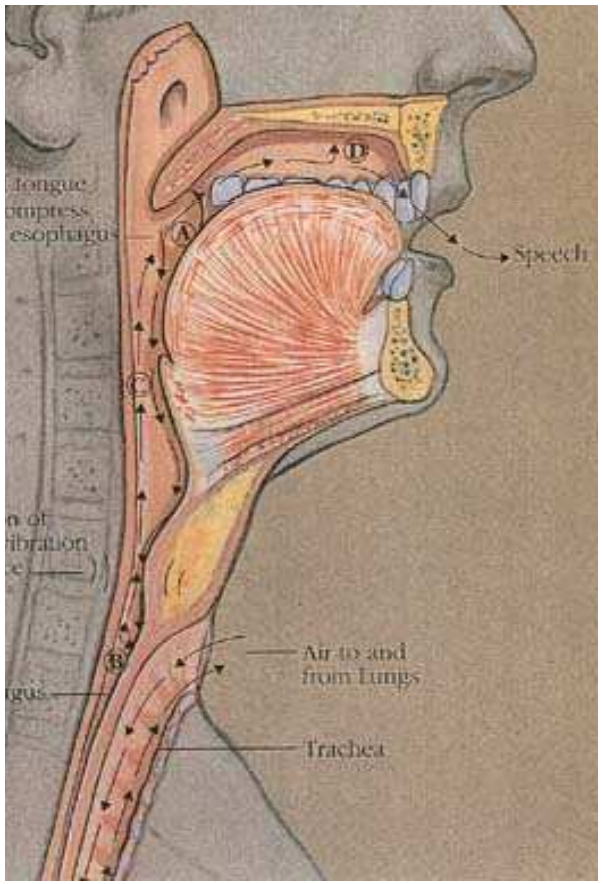




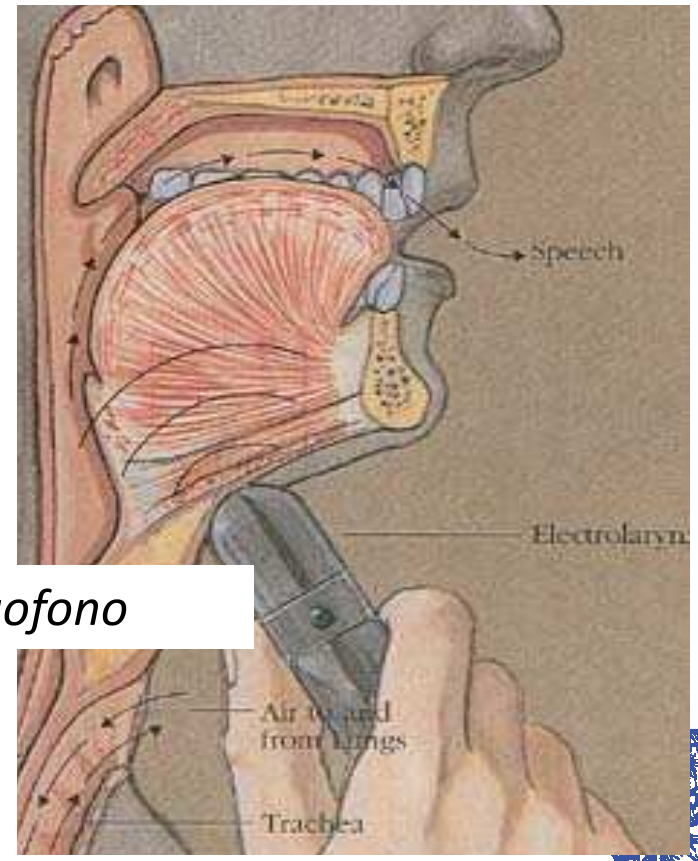
Protesi fonatorie

Il generatore di suono glottico dopo laringectomia totale è ovviamente perso, tradizionalmente i metodi per sostituirlo sono stati

La voce esofagea

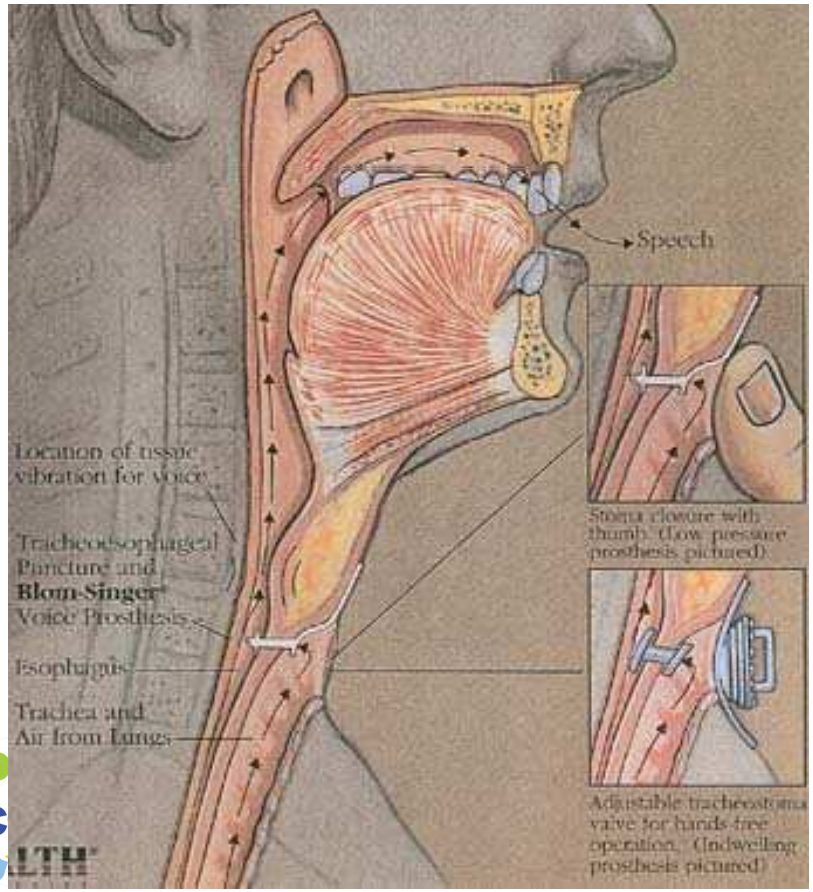


Il laringofono



Protesi fonatorie

Con le protesi fonatorie si rende meno severo l'handicap dopo laringectomia totale dal punto di vista vocale, poichè fornisce un generatore di suono che utilizza il normale mantice polmonare



Protesi fonatoria (PROVOX®)



Cavo orale: preservazione della funzione

- La funzione viene preservata o meglio ripristinata tramite la chirurgia ricostruttiva che si avvale di lembi microvascolari o regionali

- La chirurgia è divenuta più demolitiva e quindi con maggiori possibilità di radicalità oncologica

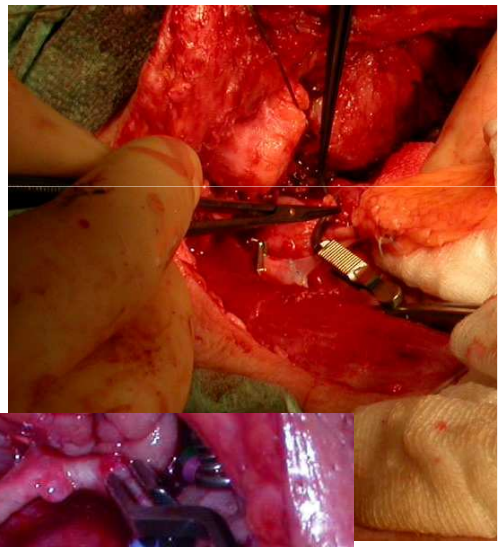
- La prognosi è nettamente migliorata rispetto a 30 anni fa

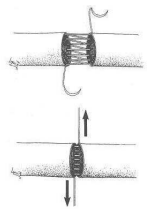
RICOSTRUZIONE DOPO CHIRURGIA DEMOLITIVA

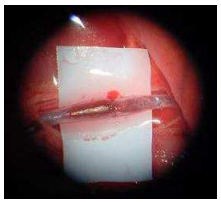
L'importanza della chirurgia plastica RICOSTRUTTIVA

Lembi liberi microvascolari

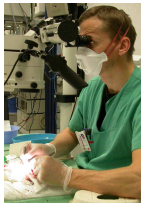
lembo libero di avambraccio radiale
lembo libero antero-laterale di coscia
lembo microvascolare di ansa digiunale

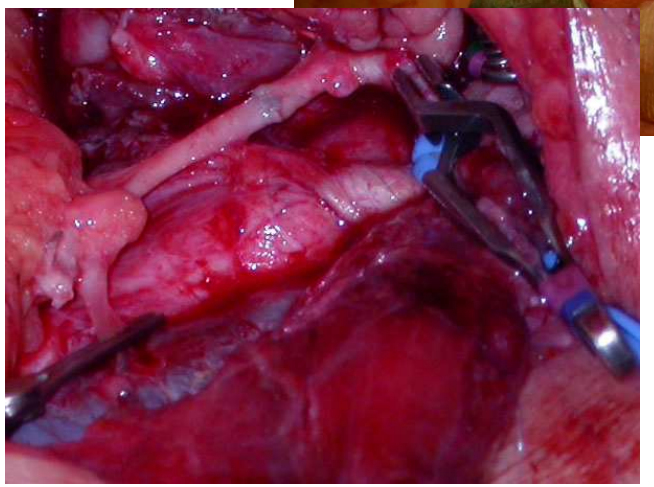


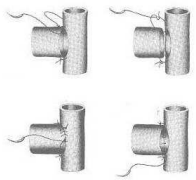


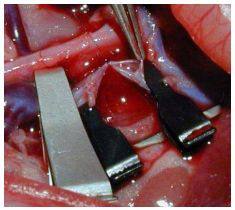














Ricostruzione con lembi liberi microvascolari





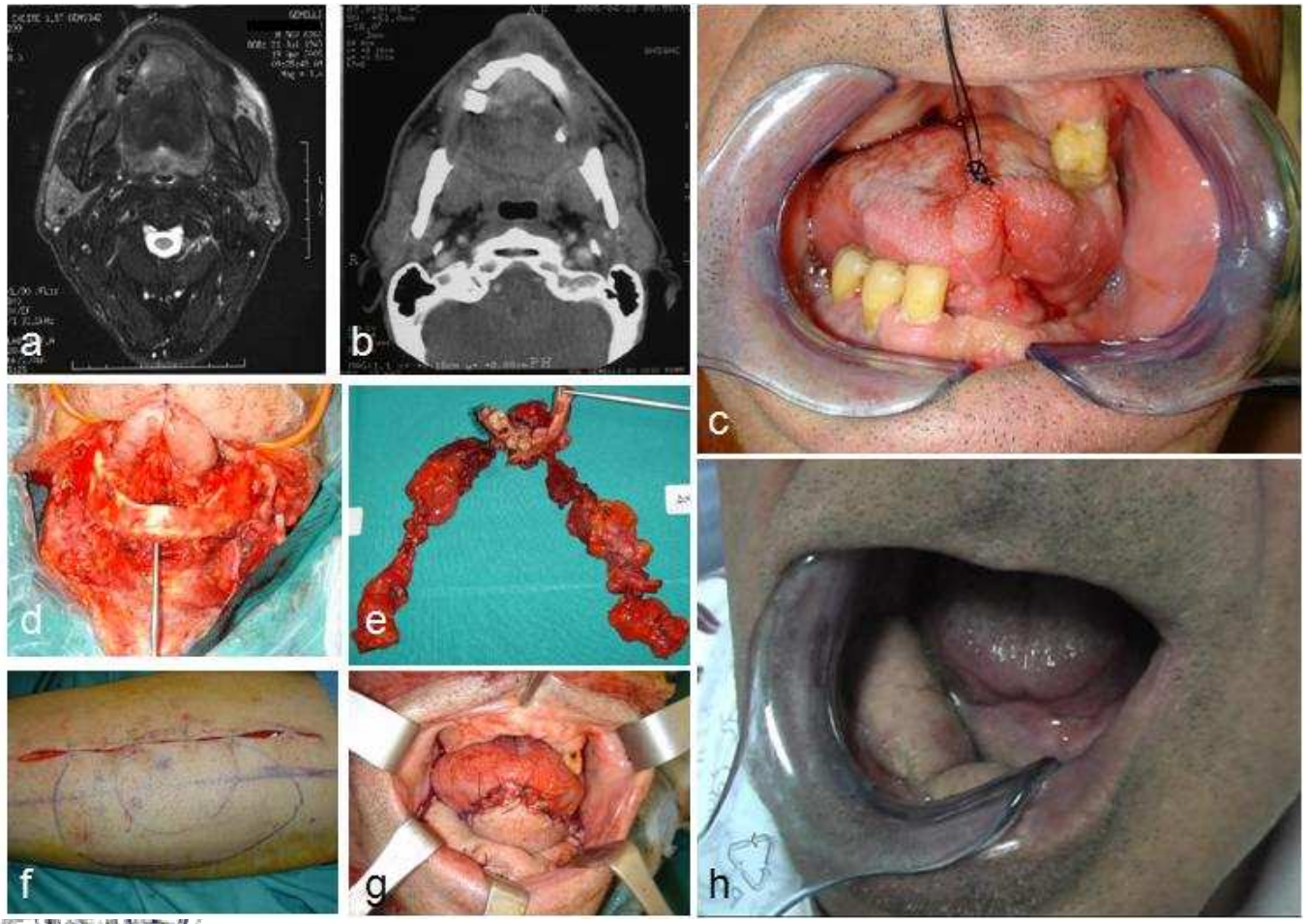




T2 della lingua mobile di destra sottoposto ad emiglossectomia per via transmandibolare e svuotamento lateerocervicale selettivo bilaterale (pN0).
Ricostruzione con ALT
Risultato ad 1 anno

Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma

T1-3N0

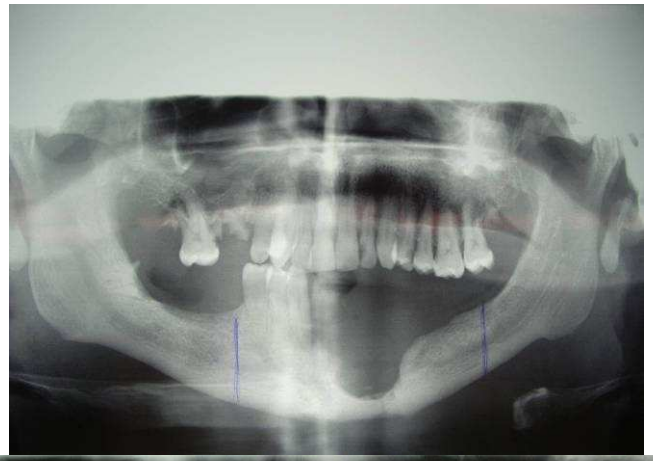


SCC del pavimento bocca anteriore

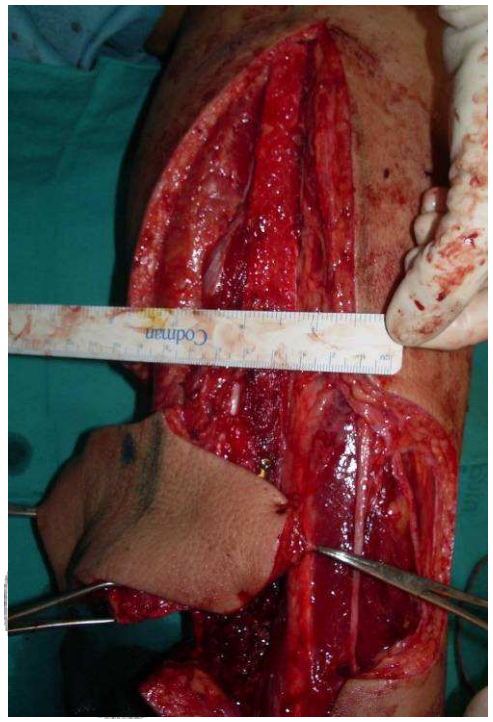
Ricostruzione con ALT

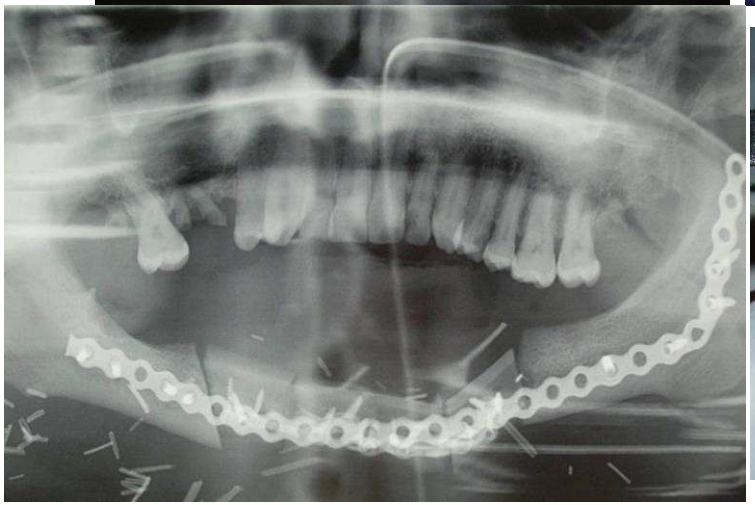
CARCINOMA DEL PAVIMENTO BOCCA

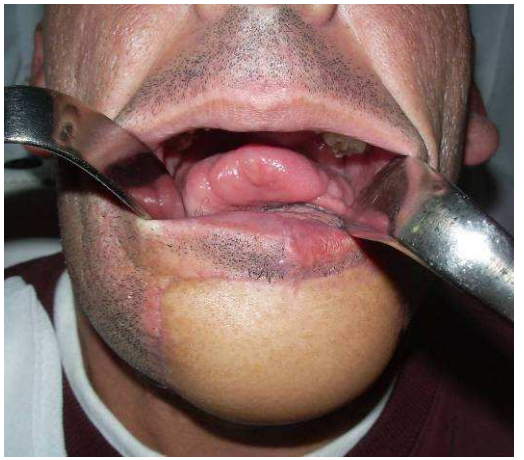










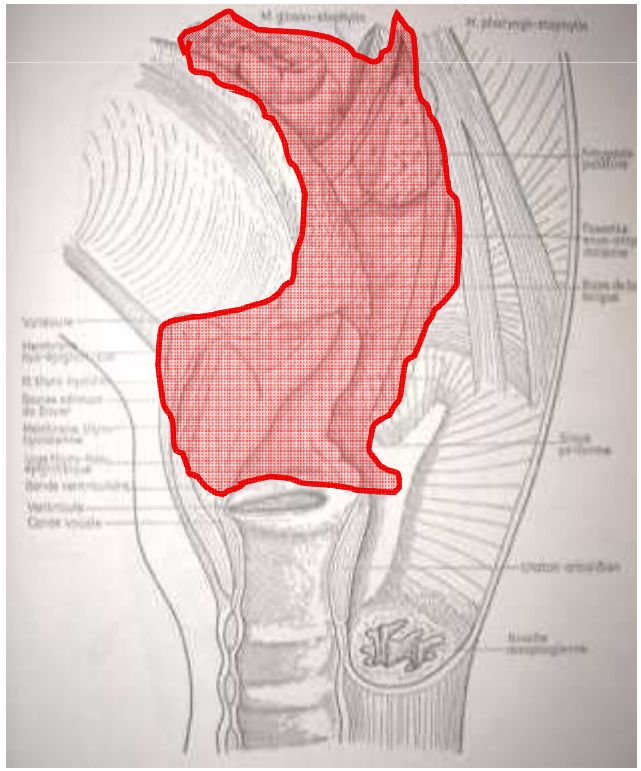


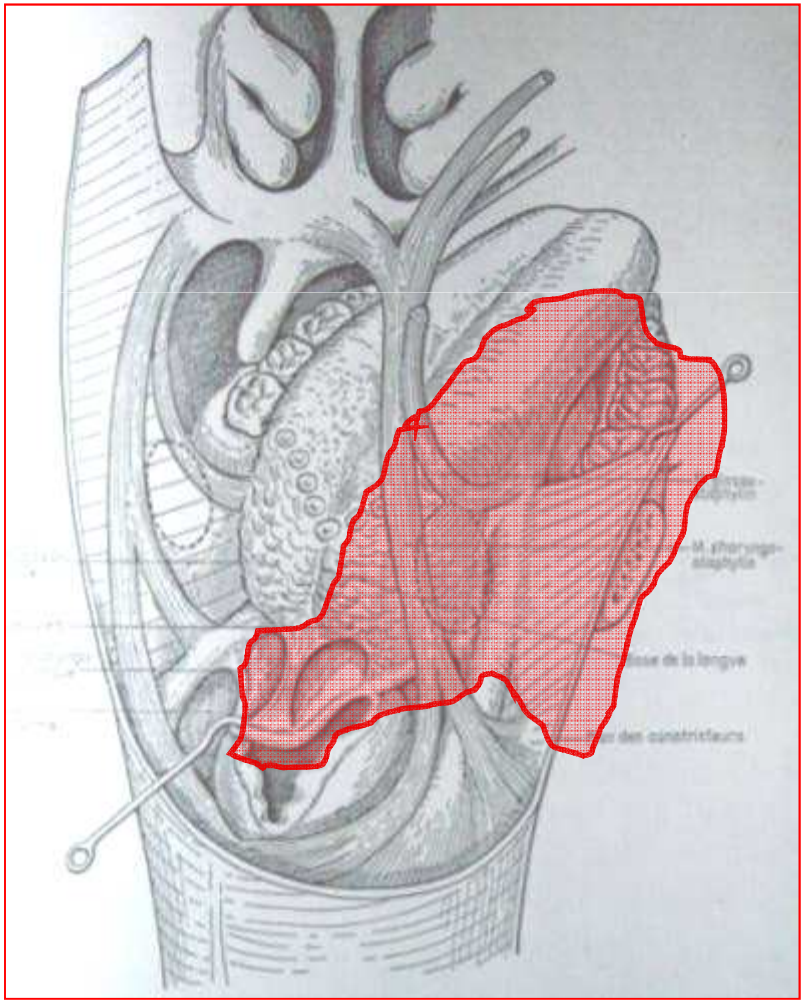
Recidiva di SCC del Pavimento bocca anteriore (pT4N0)
Mandibulectomia segmentaria anteriore e ricostruzione con fibula

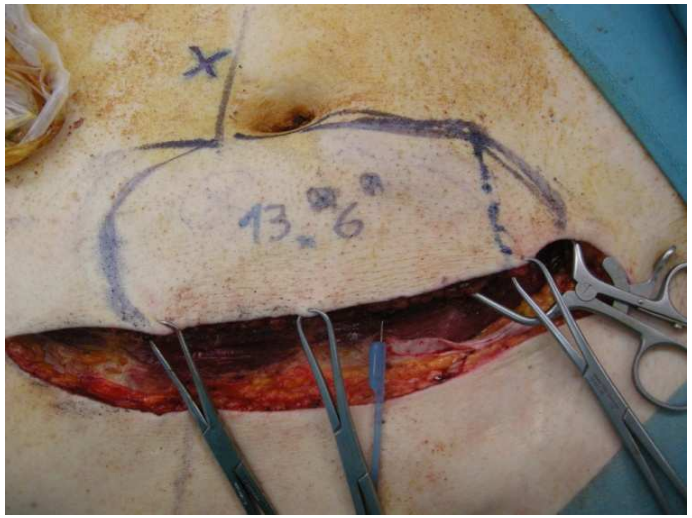
Recidiva di k lingua pavimento bocca (cT4, N2c, M0)



Emiglossectomia destra+ resezione base lingua estesa al pilastro tonsillare+ emipelvectomia + mandibulectomia segmentale+ laringectomia sovraglottica

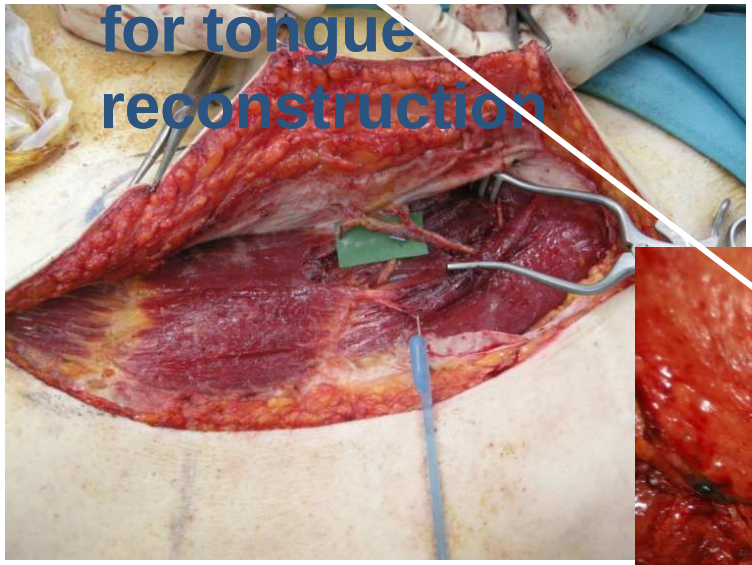




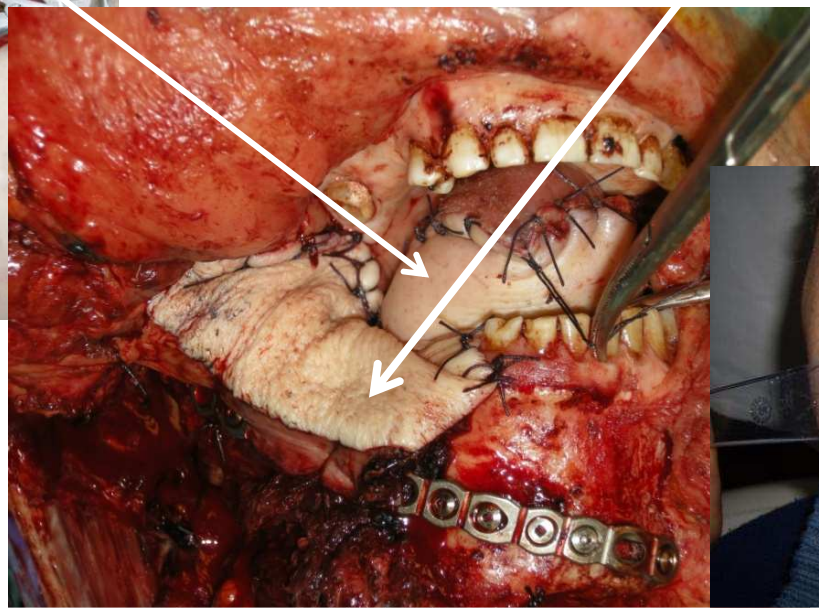




DIEAP flap
for tongue reconstruction

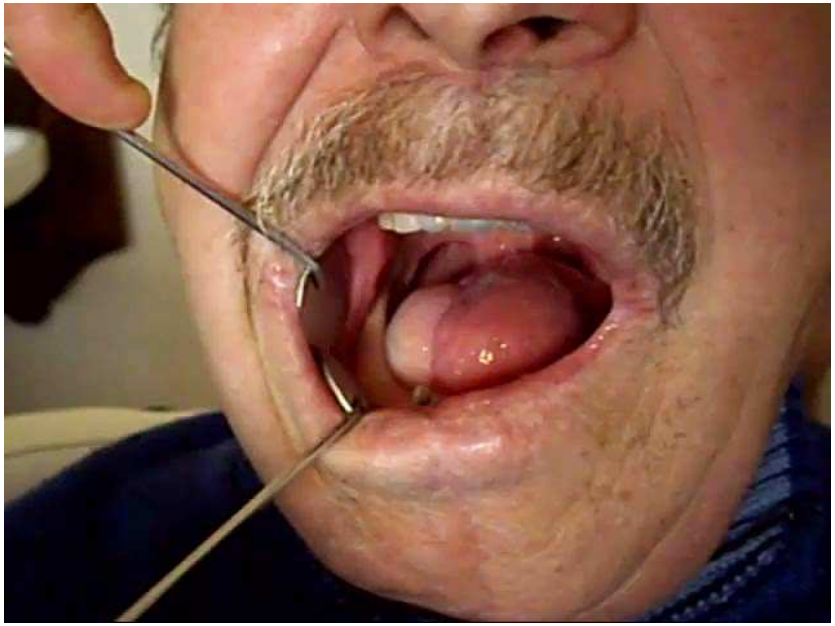


fibula flap
for bone+lateral
pelvi mucosal reconstruction





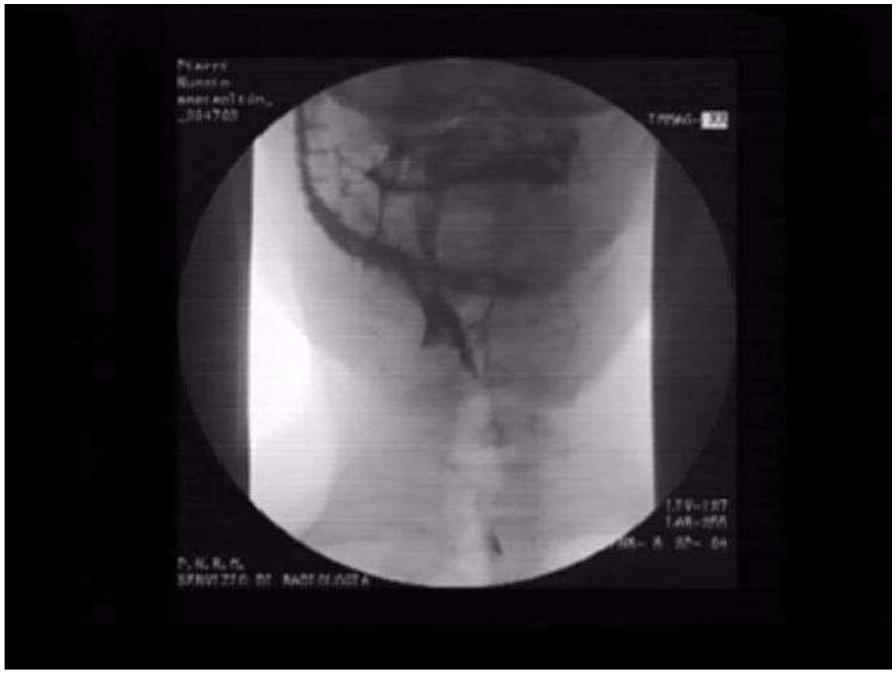
NB:the patient has eaten at the 10° post-op day



13 mesi follow-up:

Dieta comune

buona iintellegibiltà, Tracheotomia chiusa





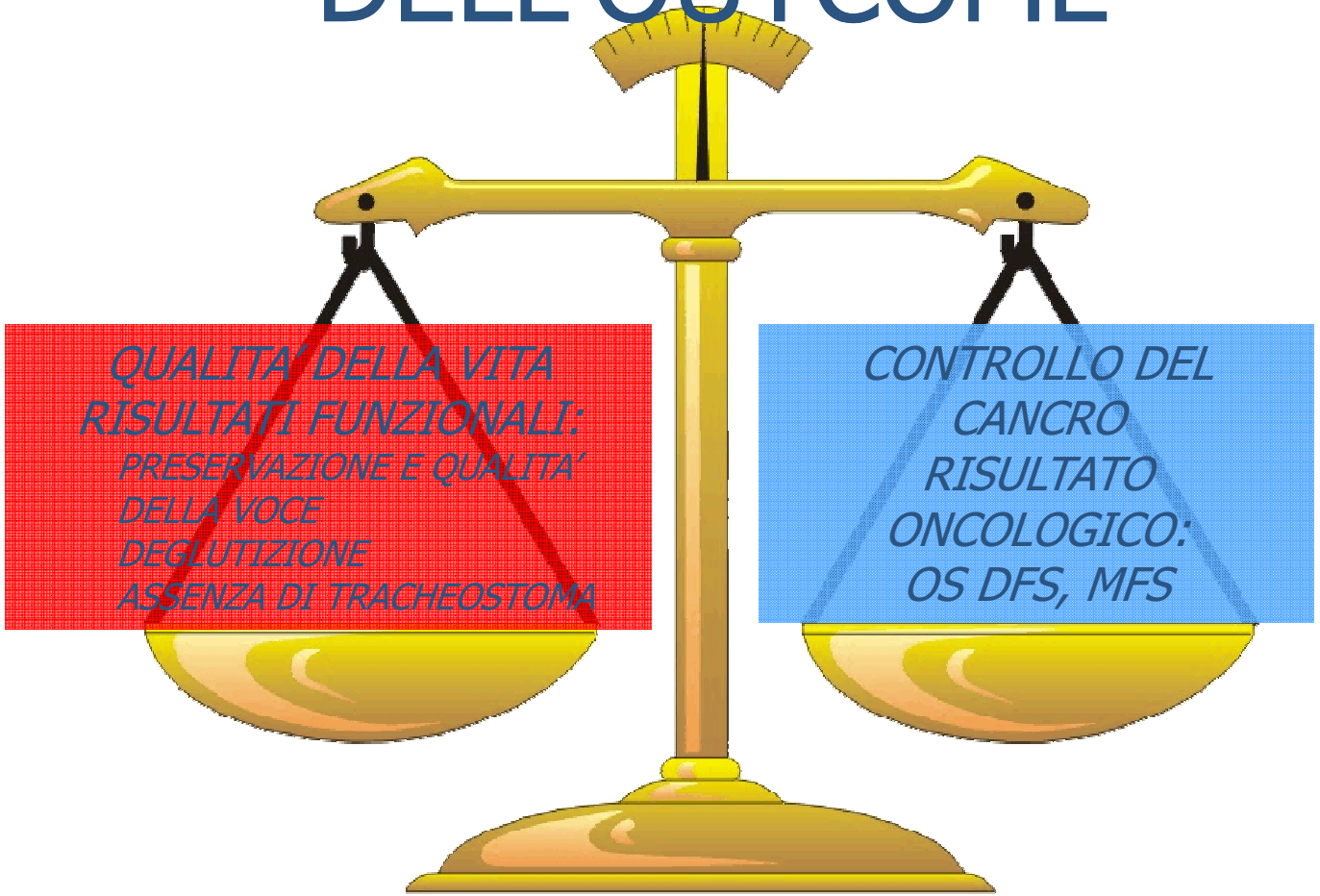
T4 a resecabile



GLOSSECTOMIA TOTALE CON CONSERVAZONE DELLA LARINGE E RICOSTRUZIONE CON LEMBO MICROVASCOLARE DI DIEP



OTTIMIZZAZIONE DELL'OUTCOME



DOMANI



Future Directions

CARATTERIZZAZIONE
CLINICO-MOLECOLARE

CHEMIOTERAPIA

BIOTERAPIA

TUMOR BOARD

RADIOTERAPIA

CHIRURGIA

TERAPIA INDIVIDUALIZZATA

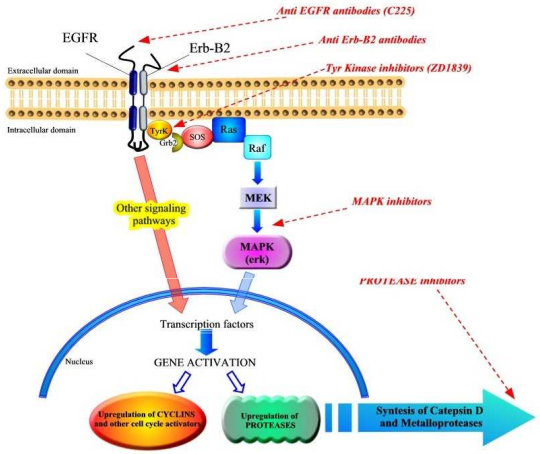
PROSPETTIVE FUTURE

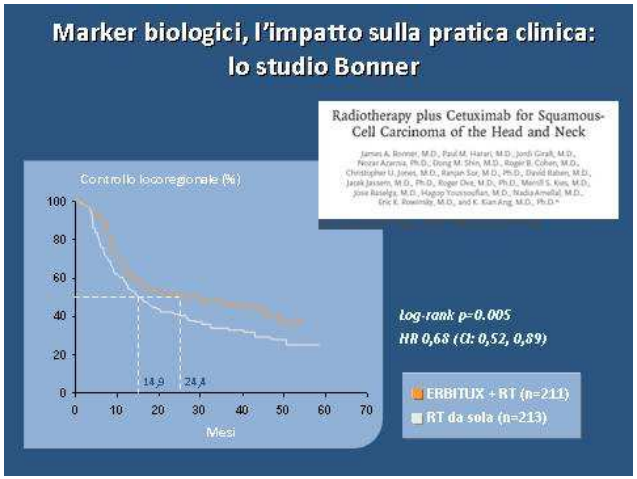
CHIRURGICA ROBOTICA



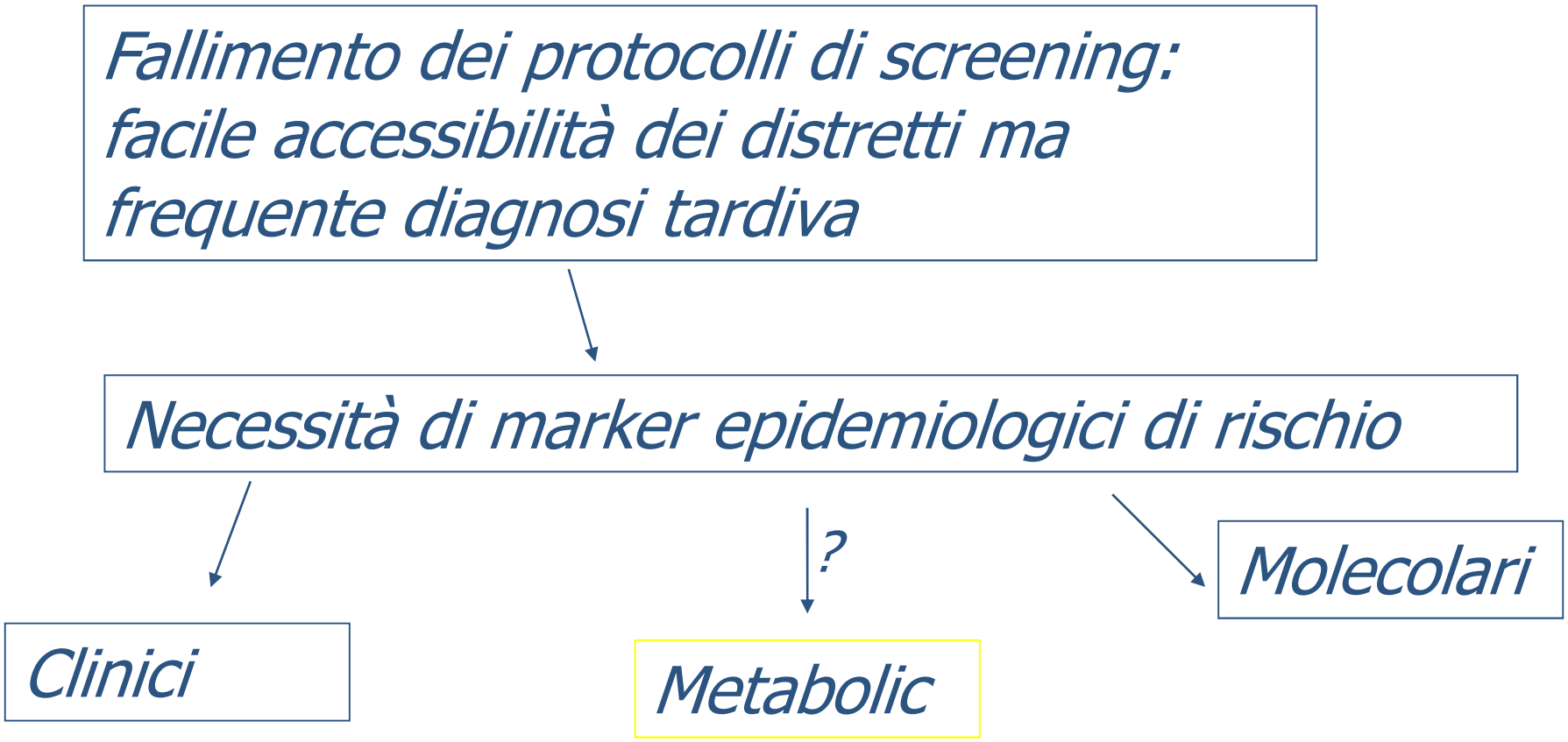


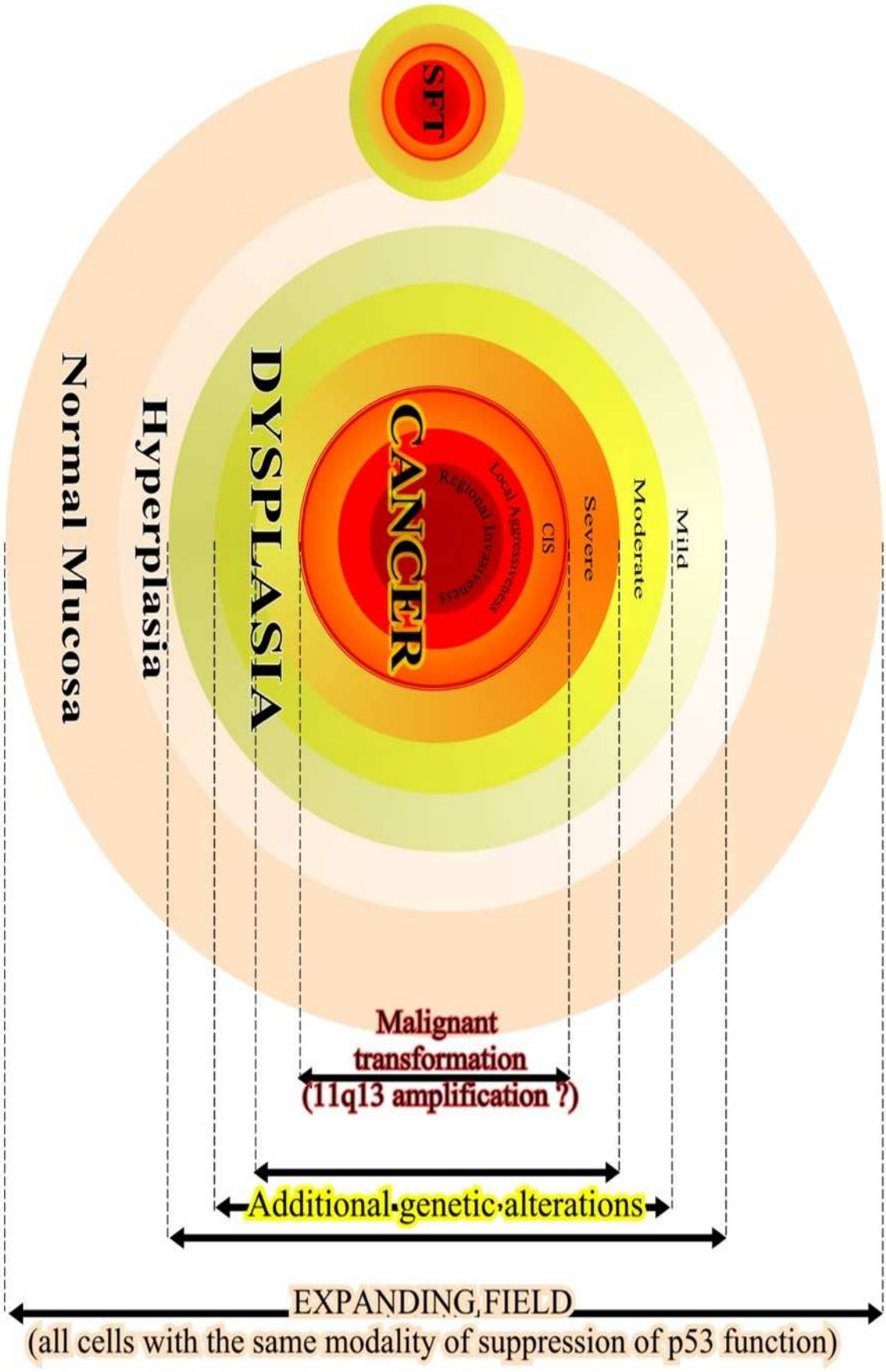
MOLECULAR TARGETING





NEOPLASIE DELLA TESTA E DEL COLLO (SCC): Come ridurre l'incidenza verso una "completa" preservazione della funzione




SFT
DYSPLASIA
CANCER
Regional Invasiveness
Local Aggressiveness
CIS
Severe
Moderate
Mild
Hyperplasia
Normal Mucosa
Malignant transformation (11q13 amplification ?)
Additional genetic alterations
EXPANDING FIELD
(all cells with the same modality of suppression of p53 function)

Comorbidità negli SCC testa e collo

Alta incidenza di patologia cardiovascolare concomitante

Fattori di rischio comuni

Fumo di sigaretta

‘Stress ossidativo’

Obesità

Fattori dietetici

Sesso maschile

Hyperhomocysteinemia and Hypofolatemia?

Correlazione inversa tra assunzione di frutta e verdure e rischio di SCC orale e faringeo (McLaughlin JK et al, J Natl Cancer Inst. 1988)

Nel 2002 abbiamo dimostrato livelli più bassi di folati e più alti di omocisteina nei pazienti con HNSCC

Serum Folate and Homocysteine Levels in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Giovanni Almadori, M.D.[1]
Francesco Bussu, M.D.[1]
Jacopo Galli, M.D.[1]
Gabriella Cadoni, M.D.[1]
Bruno Zappacosta, M.D.[2]
Silvia Persichilli, M.D.[2]
Angelo Minucci, M.D.[2]
Bruno Giardina, M.D.[2]

[1] Institute of Otolaryngology, Universitá Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

[2] Institute of Chemistry, Department of Clinical Chemistry, Universitá Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

BACKGROUND. Local and systemic metabolic alterations are always present

posed of smokers and non smokers.

RESULTS. Mean folate level was 5.8 ± 2.1 ng/mL in carcinoma patients, 9.1 ± 2 ng/mL in smoking controls, and 9.7 ± 2.2 ng/mL in non smoking controls, with statistically significant difference between carcinoma patients and smokers (mea difference: −3.3ng/mL; 95% confidence interval [CI]: −4.234 to −2.366; $P < 0.000$

1008 CANCER February 15, 2002 / Volume 94 / Number 4

NEOPLASIE DELLA TESTA E DEL COLLO (SCC)

Modesto miglioramento prognostico, e solo per il cavo orale, tra le ragioni

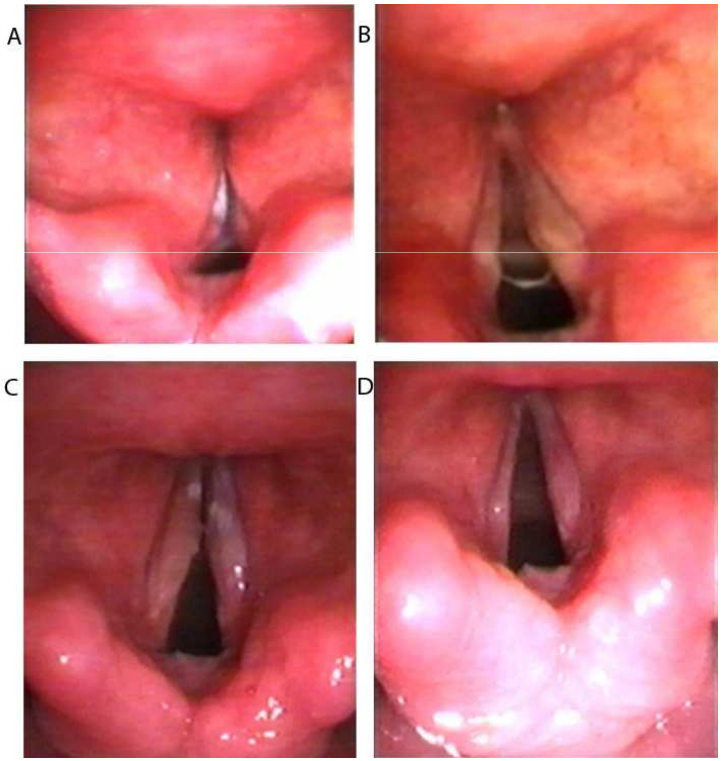
- *Gli SPT sono la prima causa di morte cancro-relata nei pazienti con HNSCC precoce*

La chemioprevenzione è un'ipotesi intrigante

- *Lesioni precancerose sono spesso identificabili prima dello sviluppo dell'SCC fornendo un bersaglio ben definito ed un'immediata verifica oggettiva per misure di prevenzione secondaria*

HNSCC: ruolo del ciclo della metionina

- *La supplementazione dei folati è stata già testata come agente chemiopreventivo negli HNSCC*



1. *Almadori G, Bussu F, Galli J et al. Serum folate and homocysteine levels in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 2002;94:1006-1011.*
2. *Almadori G, Bussu F, Galli J et al. Serum levels of folate, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and in laryngeal leukoplakia. Cancer 2005;103:284-292.*
3. *Almadori G, Bussu F, Navarra P et al. Pilot phase IIA study for evaluation of the efficacy of folic acid in the treatment of laryngeal leucoplakia. Cancer 2006;107:328-336.*

FOLIC ACID as a chemopreventive agent

Supplementazione per 6 mesi con acido folico in 43

Pilot Phase IIA Study for Evaluation of the Efficacy of Folic Acid in the Treatment of Laryngeal Leucoplakia

Giovanni Almadori, MD[1]
Francesco Bussu, MD[1]
Pierluigi Navarra, MD[2]
Jacopo Galli, MD[1]
Gaetano Paludetti, MD[1]
Bruno Giardina, PhD[3]
Maurizio Maurizi, MD[1]

[1] Institute of Otolaryngology, Universita Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Rome, Italy.

[2] Institute of Pharmacology, Universita Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Rome, Italy.

[3] Institute of Clinical Chemistry, Universita Cattolica del Sacro Cuore, Policli
Rome, Italy.

BACKGROUND. It has been previously observed that patients with head and neck squamous cell carcinoma or with laryngeal leucoplakia present a significant reduction in plasma folate levels. The current Phase IIA pilot study assessed the effectiveness of folic acid as a chemopreventive agent in patients affected by glottic laryngeal leucoplakia,

METHODS. Forty-three untreated patients affected by glottic laryngeal leucoplakia were enrolled in the Ear, Nose, and Throat Department (Universita Cattolica del Saco Cuore, Rome, Italy). Glottic leucoplakia was initially diagnosed by indirect laryngoscopy and successively confirmed by diagnostic direct microlaryngoscopy with a biopsy for histologic assessment. Folic acid (Folina, Schwarz Pharma, Germany) was administered orally (5 mg every 8 hours) for 6 months. Patients were monitored every 30 days by videolaryngoscopy.

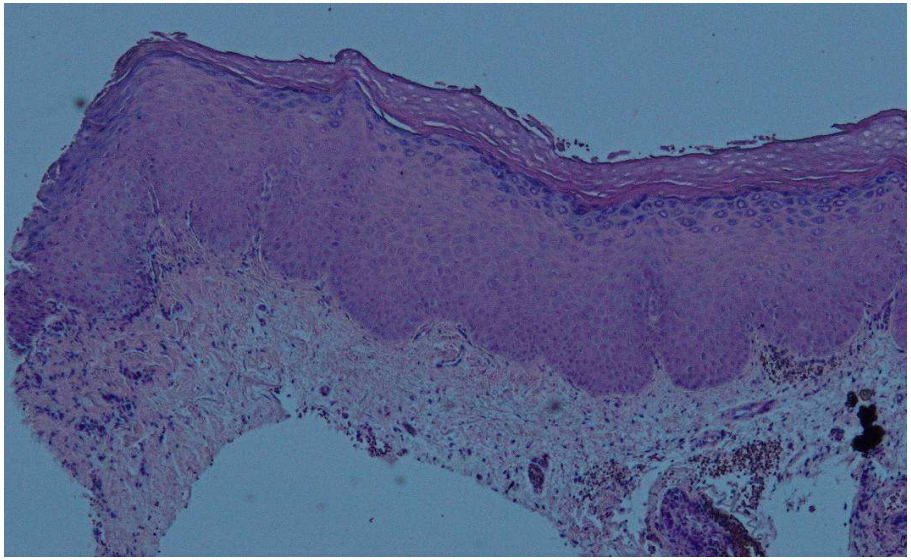
RESULTS. Twelve (28%) patients had no response, 19 (44%) had a partial response,

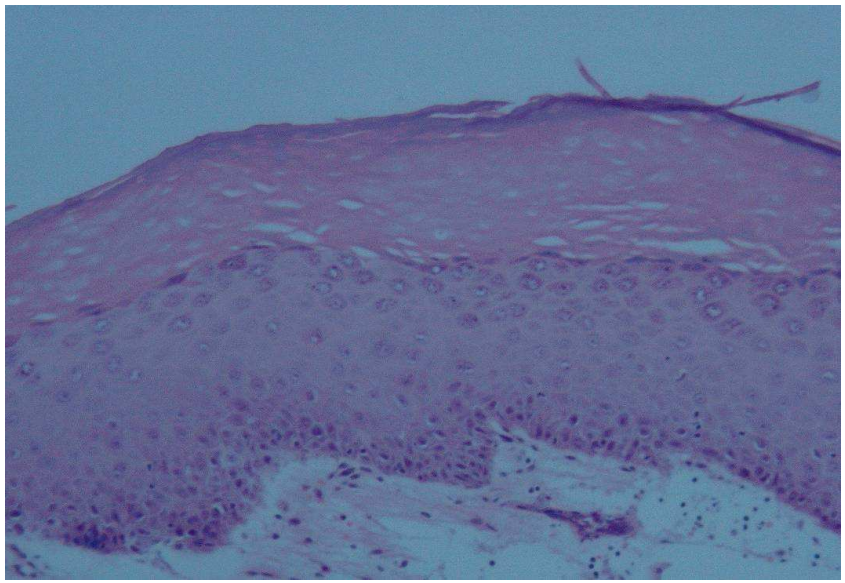
Regressione clinica ed…





istologica





PROSPETTIVE

Stiamo progettando un trial clinico di fase III, multicentrico in doppio cieco

Vorremmo trattare per 8/10 anni (studio prospettico di medio/lungo termine) con acido folico vs placebo i pazienti dopo asportazione completa di leucoplachia della laringe e del cavo orale valutando i tassi di recidiva e di trasformazione neoplastica

WHAT ARE WE DOING AND WHERE ARE WE GOING?

Abbiamo la tecnologia e le conoscenza di base per intraprendere la ricerca dei singoli geni e proteine responsabili della gran parte dei tumori maligni.

Questo potrebbe rendere possibili terapie mirate in grado di trasformare tumori a scarsa sopravvivenza in patologie croniche fino, in alcuni casi, ad una guarigione completa.

Tali terapie devono essere sviluppate ed evolversi insieme a strumenti diagnostici mirati al fine di progettare la terapia intorno al paziente, e non viceversa.

Queste ottime prospettive rischiano di essere fermate dai limiti di bilancio, conseguenza della promozione della salute come prodotto, non di un diritto.


GRAZIE PER L'ATTENZIONE