



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original article

Functional Swallowing Units (FSUs) as organs-at-risk for radiotherapy. PART 1: Physiology and anatomy

Agata Gawryszuk^{a,*}, Hendrik P. Bijl^a, Monique Holwerda^b, Gyorgy B. Halmos^c, Jan Wedman^c,
Max J.H. Witjes^d, Anton M. van der Vliet^e, Bart Dorgelo^e, Johannes A. Langendijk^a

^aDepartment of Radiation Oncology; ^bDepartment of Otolaryngology, Speech Language Pathology; ^cDepartment of Otolaryngology, Head and Neck Surgery; ^dDepartment of Oral and Maxillofacial Surgery; and ^eDepartment of Radiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, The Netherlands

A cura di Viola Salvestrini

ABSTRACT

I muscoli costrittori faringei e la laringe sono generalmente considerati come gli organi a rischio della deglutizione (SWOARs). La proposta di questo studio è stata quella di identificare e descrivere ulteriori gruppi muscolari (unità funzionali), precedentemente non definiti, coinvolti in componenti cruciali della deglutizione (elevazione laringoioidea (HLE), retrazione della base della lingua (TBR) e movimento della lingua), evidenziando la loro rilevanza nella disfagia radio indotta. Alla luce della letteratura disponibile sull'anatomia umana e sulla fisiologia della deglutizione, sono state identificate le unità funzionali dei muscoli coinvolti nel movimento HLE, TBR e della lingua. Le unità di deglutizione funzionale (FSUs) sono state definite come gruppi muscolari della deglutizione che condividono la stessa funzione e che si trovano in stretta vicinanza tra loro. Sono state identificate sette FSUs coinvolte nella HLE, TBR e nel movimento della lingua: il pavimento della bocca, il muscolo tiroioideo, digastrico posteriore/stiloioideo, i muscoli longitudinali faringei, il complesso dei muscoli ioglosso/stiloglosso, il muscolo genioglosso, e i muscoli intrinseci della lingua. La fisiologia e l'anatomia delle FSUs descritta in questo lavoro porterà ad una maggiore comprensione della disfagia indotta da trattamento radiante e, di conseguenza, a un miglior sviluppo delle strategie di preservazione delle strutture della deglutizione. Questo articolo (PARTE 1) funge da fondamento teorico per un lavoro successivo (PARTE 2), che fornirà invece linee guida dettagliate sul contouring delle FSU.

I disturbi della deglutizione sono comuni, spesso anche prima del trattamento, nei pazienti che si sottopongono a radio-chemioterapia ad intento radicale per neoplasie del distretto testa e collo. Il trattamento può ulteriormente peggiorare la loro funzione deglutitoria. In virtù del miglior controllo locale di malattia, i regimi di trattamento sono diventati più aggressivi e i tassi di disfagia a lungo termine risultano sempre più elevati, impattando negativamente sulla qualità della vita (HRQL). Alla disfagia si associano spesso un aumentato rischio di malnutrizione e di aspirazione, con conseguente polmonite *ab ingestis*, potenzialmente letale.

Considerando la rilevanza clinica e sociale dei problemi legati alla deglutizione, molti radioterapisti hanno introdotto strategie di risparmio delle strutture deputate alla deglutizione, con tecniche di radioterapia ad intensità modulata (IMRT) o con trattamenti ad archi, come la Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). I tipici organi a rischio della deglutizione (SWOARs) includono i muscoli costrittori faringei, la laringe (glottica e sopraglottica) e lo sfintere esofageo superiore.

Introduzione

L'elevazione laringoioidea (HLE), la retrazione della base della lingua (TBR) e il movimento della lingua sono componenti importanti per la deglutizione e rilevanti per la disfagia indotta da radioterapia. Nella sezione seguente verrà descritta la fisiologia di questi componenti della deglutizione e dei muscoli coinvolti. Sono state definite sette unità funzionali della deglutizione (FSUs), compresi cinque gruppi muscolari implicati in HLE/TBR e due gruppi coinvolti nel movimento della lingua durante la fase preparatoria della deglutizione. Le FSUs del movimento della lingua sono state considerate rilevanti per la componente soggettiva della deglutizione. Seguendo quindi un approccio funzionale, basato sull'anatomia e sulla fisiologia, verrà fornita una descrizione dettagliata di ciascuna FSUs, gettando le basi teoriche per le linee guida sul contouring, presentate in dettaglio nella PARTE 2 di questo lavoro.

Fisiologia della deglutizione

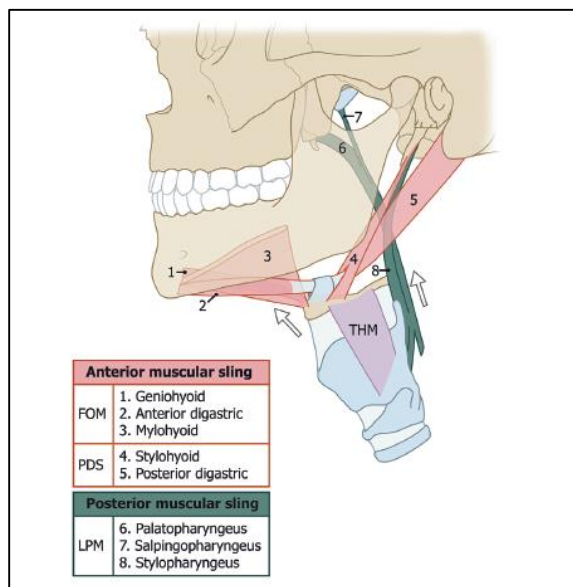


Fig. 1 Teoria delle due fionde nella HLE

La deglutizione è un processo complesso che richiede una perfetta coordinazione di sofisticate azioni volontarie e riflesse per passare dalle vie respiratorie al tubo digerente in meno di un secondo. Durante la fase preparatoria orale volontaria, il movimento della lingua supporta una corretta preparazione del bolo, garantita dalla contrazione alternata e dal rilassamento dei muscoli intrinseci della lingua e del muscolo genioglosso, quest'ultimo è il più esteso e potente dei muscoli estrinseci della lingua. Dopo la fase preparatoria, il bolo viene spinto posteriormente, stimola i recettori della pressione faringe, i quali si trovano principalmente alla base della lingua e degli archi faringei. Questa stimolazione avvia la fase faringeale non volontaria della deglutizione, che inizia con **l'elevazione laringoioidea (HLE)**.

L'HLE è caratterizzata dal movimento in alto e anteriormente dell'osso ioide e della laringe, che ispessisce la base dell'epiglottide e provoca la sua inclinazione verso il basso, assicurando la chiusura dell'orifizio laringeo; inoltre applica la trazione alla parete anteriore della faringe, abilitando l'apertura dello sfintere esofageo superiore e la propulsione del bolo dalla faringe all'esofago. I meccanismi di biofeedback sono importanti quanto la forza muscolare. La mancanza anche di una piccola parte del movimento della deglutizione può avere un'influenza su tutte le

fasi successive del processo. L'**HLE**, fondamentale per un'azione di deglutizione efficiente e sicura, è facilitata principalmente dalla contrazione del pavimento della bocca, tirando l'osso ioide verso l'alto (muscoli miloioidei) e in avanti (muscoli genioioidei). Pearson et al. hanno presentato la teoria delle due fionde nella HLE, dove il pavimento della bocca, insieme al ventre posteriore del muscolo digastrico e i muscoli stiloioidei, formano l'imbracatura dei muscoli anteriori dell'apparato dell'HLE (Fig. 1).

Il movimento della laringe è sia un trascinamento passivo dell'osso ioide sia un movimento attivo della laringe verso lo ioide. Quest'ultimo è supportato dalla contrazione dei muscoli tiroioidei (situati tra la cartilagine tiroidea e l'osso ioide) e soprattutto dei muscoli faringei longitudinali. Questi ultimi formano l'imbracatura dei muscoli posteriori, facilitando l'accorciamento della faringe e l'elevazione della laringe durante l'HLE (Fig 1). Dopo aver innescato la fase di deglutizione faringea, la base della lingua assume una forma a rampa e dirige il bolo a livello della faringe. Quando la coda del bolo masticato raggiunge la base linguale, viene avviata la retrazione della base della lingua (TBR). Questo cambiamento di forma e movimento posteriore è facilitato dalla contrazione di altri due componenti della muscolatura estrinseca della lingua ovvero ipoglosso e stiloglosso e, indirettamente, dal genioglosso.

La base della lingua si muove verso la parete posteriore della faringe e necessita di un contatto completo per mantenere una pressione sufficiente sulla coda del bolo. Successivamente, l'onda di contrazione della parete posteriore faringea continua progressivamente lungo la faringe verso lo sfintere esofageo superiore, dove la propulsione del bolo viene sostenuta dalla peristalsi esofagea. Anche la pressione accumulata durante la TBR facilita l'apertura tempestiva e ottimale della parte superiore dello sfintere esofageo. Un recente studio ha mostrato che sia TBR che HLE sono alla base dell'inversione epiglottica, fondamentale per un'efficace chiusura vestibolare e per un'azione di deglutizione sicura ed efficace senza penetrazione (materiale sopra le corde vocali) e aspirazione (materiale sotto le corde vocali). In altre parole, una HLE fluente ed una efficace TBR facilita la chiusura delle vie aeree in tempo da spingere delicatamente il bolo più in basso prima della riapertura delle vie aeree. Pertanto, tutti i muscoli fino ad ora menzionati dovrebbero essere considerati organi della deglutizione a rischio (SWOARs)..

Anatomia strutturale

Tutti i muscoli descritti di seguito sono divisi in gruppi in base alla loro funzione condivisa e alla loro vicinanza, formando le unità di deglutizione funzionale (FSUs).

Le FSUs coinvolte nell'elevazione laringoioidea (HLE)

Il pavimento orale (FOM) contiene tre muscoli gemelli: il ventre anteriore del muscolo digastrico, il muscolo miloioideo e il muscolo genioioideo. Il *muscolo digastrico anteriore* si trova più caudalmente e corre internamente alla mandibola (linea mediana) al tendine intermedio del muscolo digastrico, attaccato all'osso ioide (corpo e corno maggiore) (figura 2a). Il *muscolo miloioideo*, piatto e triangolare, è situato sopra il muscolo digastrico anteriore e si estende tra la parte antero-laterale interna della mandibola e la superficie anteriore dell'osso ioide. Postero-lateralmente forma un margine libero (Fig. 2b; 3.1). I muscoli miloioidei di destra e di sinistra si intersecano lungo i loro bordi mediali (rafe) nella linea mediana del pavimento della bocca.

Insieme formano il diaframma della cavità orale (*diaframma oris*). *Il muscolo genioioideo* è stretto, situato immediatamente sopra il margine mediale del muscolo miloioideo; decorre dalla parte interna della mandibola verso la parte centrale dell'osso ioide. Si trova immediatamente sotto il più grande muscolo della lingua, cioè il genioglosso (Fig. 2c; 3.2). Il bordo mediale del genioioideo confina con il mediale del muscolo opposto.

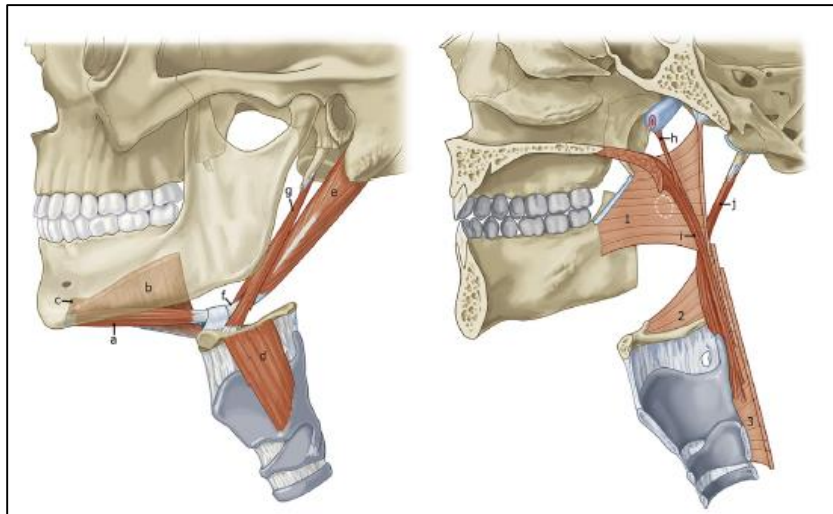


Fig. 2

Il muscolo tiroioideo (THM)

è un muscolo piccolo, uniforme ed ha il compito di facilitare la HLE. Nasce dalla linea obliqua sulla lamina della cartilagine tiroidea e decorre lungo il bordo inferiore del corno maggiore dell'osso ioide (Fig. 2d). I muscoli tiroioidei di entrambi i lati, data la loro posizione in mezzo al complesso laringoioideo, elevano la laringe verso l'osso ioide all'inizio dell'HLE e deprimono lo ioide

alla fine del processo.

Il complesso dei muscoli digastrico posteriore/stiloioideo (PDS) è costituito dal ventre posteriore del muscolo digastrico e dal muscolo stiloioideo. *Il ventre posteriore del muscolo digastrico* nasce dal solco tra il processo mastoideo e stiloideo, scorre anteriormente e verso il basso connettendosi all'osso ioide, proprio dove termina la parte anteriore del ventre muscolare (figura 2e). Questo tendine, definito intermedio, collega due parti del muscolo digastrico, entrambi coinvolte nell'elevazione dell'osso ioide (Figura 2f). *Il muscolo stiloioideo* è più sottile del digastrico posteriore, situato anteriormente e superiormente ad esso, nasce dal processo stiloioideo del temporale e decorre anteriormente e verso il basso, unendosi al digastrico posteriore; attraversa la superficie anteriore dell'osso ioide e, al suo punto di inserimento, è perforato dal tendine intermedio del muscolo digastrico (Fig. 2f, g). Questi due muscoli condividono non soltanto il corso e il punto di inserimento, ma anche l'innervazione e la loro funzione, portando l'osso ioide verso l'alto e all'indietro al termine dell'HLE, prevenendo il ritorno del bolo verso la cavità orale.

I muscoli longitudinali faringei (LPM) comprendono tre muscoli gemelli della parte superiore della faringe: salpingofaringeo, palatofaringeo e stilofaringeo. *Il salpingofaringeo* nasce dalla cartilagine mediale della tuba faringo-timpanica, formando il bordo posteriore del *torus tubarius*; passa verso il basso e, circa a livello della tonsilla palatina, si unisce e si collega all'altro muscolo longitudinale, il palatofaringeo (Figura 2h). *Il muscolo palatofaringeo* nasce nel palato molle, lateralmente all'ugola, unendosi con il controlaterale a formare la linea mediana del palato molle. Lateralmente alla faringe vengono coperti dalla mucosa, formano le pieghe palatofaringee (pilastri posteriori), posteriormente alla tonsilla palatina.

I muscoli palatofaringei formano lo strato interno della parete faringea (anteriormente ai costrittori) e decorrono inferiormente nel bordo posteriore della cartilagine tiroidea. *Il muscolo stilofaringeo*,

lungo e sottile, nasce dal lato mediale della base del processo stiloideo; decorre avanti e inferiormente lungo il lato della faringe, tra i muscoli costrittori superiore e medio della faringe, nello strato interno della parete faringea e si estende sotto la membrana mucosa (figura 2j).

FSU coinvolti nella retrazione della base della lingua

Il complesso dei muscoli ioglosso/stiloglosso (HSG) Il muscolo ioglosso è un muscolo sottile e quadrato derivante dall'osso ioide (corpo e corno maggiore). Decorre verticalmente verso l'alto e anteriormente, terminando nell'*aponeurosis linguae*, tessuto connettivo rigidamente connesso con la membrana mucosa della lingua (Fig. 3a). Il muscolo stiloglosso nasce dal processo stiloideo, vicino al suo apice; passa inferiormente e in avanti tra le arterie carotidi interna ed esterna e si divide sul lato della lingua vicino alla sua superficie dorsale. Una parte si fonde con le fibre dei muscoli intrinseci della lingua, e l'altra, obliqua, si interseca con le fibre del muscolo ioglosso (Fig. 3b). Entrambi facilitano la retrazione della base della lingua e di conseguenza producono una pressione sufficiente nell'ipofaringe.

Le FSU coinvolte nel movimento della lingua

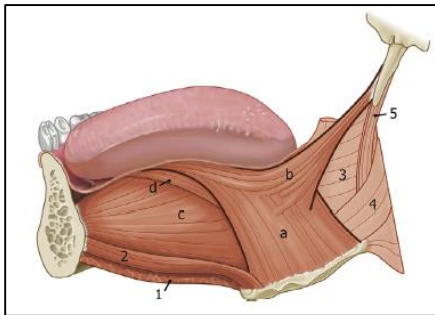


Fig. 3

Il muscolo genioglosso (GGS) è un muscolo triangolare piatto situato all'interno del corpo della lingua. Il suo apice corrisponde alla sua origine (linea mediana della superficie interna della mandibola), e la sua base corrisponde al suo punto di inserimento a livello della lingua e dell'osso ioide. Il setto fibroso della lingua (*septum linguae*), situato nella linea mediana, separa i muscoli dei lati opposti, considerati come un'unica unità funzionale (GGS).

I muscoli intrinseci della lingua (ITM) includono quattro muscoli su entrambi i lati (muscolo longitudinale superiore, longitudinale inferiore, verticale e trasversale) che originano e terminano nel corpo della lingua. Formano un flessibile e superficiale strato muscolare che si combina inferiormente con le fibre dei muscoli estrinseci, più profonde. Le funzioni principali della loro cooperazione sono l'accorciamento e l'allungamento, il restringimento e l'ispessimento, l'appiattimento e l'allargamento della lingua, così da consentire modifiche della forma, fondamentali per la preparazione efficace del bolo (Fig. 3d). Questi muscoli, insieme al genioglosso descritto precedentemente, sostengono il movimento della lingua durante la fase preparatoria orale.

Discussione

Una prevenzione e una gestione ottimale della disfagia radio-indotta origina da una buona comprensione della fisiologia della deglutizione. L'ampia varietà di endpoints correlati alla disfagia (valutazione con punteggi soggettivi del paziente, valutazioni oggettive tramite fibra ottica endoscopica e videofluoroscopia ecc.) e l'elevato numero di strutture della deglutizione che possono essere lese durante il trattamento radiante rende la ricerca in questo ambito, così come la corretta interpretazione dei risultati, molto impegnativa. In base alla raccolta dei dati presenti in letteratura, si può ipotizzare che nel processo dell'aspirazione abbia un ruolo fondamentale il meccanismo di elevazione laringoioidea, costituendo l'anello più debole nella catena della deglutizione. D'altra parte, molti dati suggeriscono la correlazione tra Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) e dose ricevuta dai muscoli della lingua, così come quella tra dose ricevuta dai costrittori faringei e lo sviluppo di disfagia (stimata con scala RTOG).

Questo è il primo lavoro che affronta gli SWAORs da una prospettiva anatomica e fisiologica. Inoltre, il concetto FSUs fornisce la base teorica da un lato per i prossimi lavori sulla disfagia radio indotta, dall'altro per linee guida sul contouring delle FSUs (PARTE 2 di questa serie). Entrambi i documenti (PARTE 1 e PARTE 2) sono il risultato di un processo di apprendimento più lungo, supportato da dati raccolti in modo prospettico (compresa la videofluoroscopia), da un'analisi pilota, testando l'ipotesi della rilevanza di determinate FSUs e di risultati preliminari incoraggianti. Gli autori precedenti avevano sottolineato l'importanza dell'elevazione laringoioidea (HLE) durante il processo di deglutizione. In particolare, incoraggiati da questi risultati e dalle loro stesse scoperte, Pearson et al. hanno condotto studi di risonanza magnetica funzionale dimostrando che la retrazione della base della lingua (TBR) è facilitata dai muscoli ioglosso e stiloglosso, dall'HLE, dal pavimento della bocca e dai muscoli faringei longitudinali, trovandosi però in disaccordo con le tecniche radioterapiche del momento (che non consideravano questi muscoli come SWOARs). Questi stessi autori suggerivano pertanto che il rapporto tra struttura e funzione di queste unità dovesse essere utilizzato per futuri studi di IMRT scegliendo, ad esempio, l'HLE come obiettivo della valutazione funzionale.

Vi sono ampie prove a supporto dell'importanza di HLE e TBR sia nel processo di deglutizione che nel pattern della disfagia radio indotta. Nonostante questo, nel loro lavoro pionieristico sulle strutture correlate alla disfagia e all'aspirazione (DARS), Eisbruch et al. non consideravano il muscolo sopraioideo e i muscoli della lingua come rilevanti, in base a cambiamenti anatomici non documentabili alla TC. Tuttavia non necessariamente tale assenza di anomalie strutturali alla TC si traduce realmente in una conservazione della funzione originale. Diversi autori seguirono l'approccio di Eisbruch e la maggior parte dei lavori pubblicati includeva solo i muscoli costrittori faringei e la laringe tra gli SWOARs. Pertanto, vi sono solo dati limitati sulla relazione dose-effetto per le strutture di HLE e TBR.

I risultati di questo studio supportano l'ipotesi che la dose alle FSUs gioca un ruolo significativo nell'insorgenza della disfagia. Analizzando la relazione tra i parametri di dose per le FSUs e i componenti funzionali della deglutizione (HLE e TBR) si possono ricavare ulteriori informazioni sullo sviluppo di disfagia radio indotta e quindi nuove opportunità per la prevenzione primaria e secondaria. A questo proposito, è fondamentale che durante la pianificazione del trattamento, non ci siano strutture della deglutizione involontariamente compromesse e che a scopo profilattico anche gli esercizi per la funzionalità deglutitoria vengano meglio indirizzati a gruppi muscolari specifici.

Conclusioni

Il concetto anatomico e fisiologico delle unità di deglutizione funzionale risulta essere il punto di partenza per una migliore comprensione della disfagia radio indotta ed un solido e teorico fondamento per le linee guida sul contouring delle FSUs (pubblicate separatamente come PARTE 2). Ulteriori informazioni circa i meccanismi di sviluppo di questa tossicità sono fondamentali per un miglioramento delle strategie di preservazione degli organi della deglutizione.

Per approfondimento

- Pearson Jr WG, Langmore SE, Zumwalt AC. Evaluating the structural properties of suprahyoid muscles and their potential for moving the hyoid. *Dysphagia* 2011;26:345–51.
- Pearson Jr WG, Taylor BK, Blair J, Martin-Harris B. Computational analysis of swallowing mechanics underlying impaired epiglottic inversion. *Laryngoscope* 2016;126:1854–8.
- Pearson Jr WG, Hindson DF, Langmore SE, Zumwalt AC. Evaluating swallowing muscles essential for hyolaryngeal elevation by using muscle functional magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:735–40.
- [28] Gassert RB, Pearson Jr WG. Evaluating muscles underlying tongue base retraction in deglutition using muscular functional magnetic resonance imaging (mfMRI). *Magn Reson Imaging* 2016;34:204–8.