

Oltre i margini positivi e l'estensione extracapsulare: valutazione dell'utilizzo e dell'impatto clinico della chemioradioterapia post-operatoria nel carcinoma localmente avanzato del distretto cervico-cefalico sottoposto a resezione

A cura di Stefania Martini

Beyond Positive Margins and Extracapsular Extension: Evaluating the Utilization and Clinical Impact of Postoperative Chemoradiotherapy in Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer

*Daniel M. Trifiletti, Andrew Smith, Nandita Mitra, Surbhi Grover, John N. Lukens, Roger B. Cohen, Paul Read,
William M. Mendenhall, Alexander Lin, and Samuel Swisher-McClure*

A B S T R A C T

Purpose

To examine recent utilization and survival outcomes associated with use of adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for patients with resected locally advanced head and neck cancer (LAHNC) with negative surgical margins (SM negative) and no extracapsular extension (ECE).

Materials and Methods

We conducted a retrospective observational cohort study using the National Cancer Database evaluating patients diagnosed in 2004 to 2012 with AJCC stage III to IVB squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx treated with definitive surgery and adjuvant radiotherapy (RT) or CRT. We identified a subset of patients with SM negative and no ECE ($n = 10,870$). We determined factors associated with CRT use and examined overall survival of patients receiving CRT versus RT. We further evaluated survival outcomes by number of lymph nodes involved to assess whether this was associated with benefit from CRT.

Results

Among patients with resected LAHNC with SM negative and no ECE, 47% received adjuvant CRT. The use of CRT varied substantially according to several factors, including patient age, contralateral/bulky neck disease, increasing number of positive lymph nodes, and lower neck disease. CRT was associated with a statistically significant improvement in overall survival compared with RT alone (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.86 to 0.94; $P < .001$). Survival benefits of CRT versus RT alone increased in patients with multiple positive lymph nodes.

Conclusion

The use of adjuvant CRT in patients with resected LAHNC with SM negative and no ECE is common. Substantial practice variation as well as the survival differences observed in this study support the conduct of additional research to guide personalized treatment approaches in this setting. The number of positive lymph nodes seems to be an appropriate selection factor for further investigation of CRT in such patients.

INTRODUZIONE:

Le attuali linee guida raccomandano un trattamento chemio-radioterapico adiuvante (CRT) per i pazienti con carcinoma del distretto cervico-cefalico localmente avanzato (LACHN) sottoposti a chirurgia ed esame istologico con margini positivi (SM positivi) o estensione linfonodale extracapsulare (ECE)¹. Queste raccomandazioni sono basate su due grandi trial randomizzati controllati: il RTOG 95-01 e l'EORTC 22931 e le loro successive pooled analisi²⁻⁵. Nel trial RTOG 95-01, i pazienti con carcinoma del distretto cervico-cefalico resecato e almeno uno di questi fattori (margini positivi, ECE, 2 o più linfonodi coinvolti) erano stati randomizzati a ricevere o un trattamento CRT adiuvante concomitante con Cisplatino o un trattamento radioterapico esclusivo (RT). I risultati a 2 anni avevano dimostrato come il trattamento CRT migliorasse in modo statisticamente significativo il controllo locoregionale e la sopravvivenza libera da malattia, ma non la sopravvivenza globale (OS)³⁻⁵. I risultati a 10 anni, però, avevano evidenziato come solo i pazienti con ECE+ e margini chirurgici positivi avessero beneficiato del trattamento chemioradioterapico⁵. Nel trial 22931, pazienti con un ampio range di fattori di rischio erano stati randomizzati a ricevere o un trattamento CRT adiuvante contenente Cisplatino o un trattamento radioterapico esclusivo. Questo trial aveva evidenziato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e dell'OS a 5 anni nei pazienti sottoposti a CRT². Un'analisi combinata di questi trials ha identificato nei pazienti con ECE+ e margini positivi coloro che traggono maggior beneficio da un trattamento CRT⁴. L'utilizzo della CRT adiuvante nelle presentazioni di malattia a rischio intermedio (multipli linfonodi positivi, invasione perineurale, invasione dello spazio linfovaskolare e margini 'close') rimane controversa e le linee guida attuali indicano che la CRT possa essere presa in considerazione in questi pazienti.

OBIETTIVO:

Valutare l'impatto sulla sopravvivenza globale dell'uso di un trattamento CRT adiuvante in pazienti con carcinoma del distretto cervico-cefalico localmente avanzato sottoposto a trattamento chirurgico ed esame istologico con margini negativi e malattia linfonodale senza estensione extracapsulare, con specifica attenzione ai pazienti con multipli linfonodi positivi.

MATERIALI E METODI

Gli autori hanno condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo, utilizzando dati ottenuti dal National Cancer Database (NCDB). Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di carcinoma squamoso della cavità orale, orofaringe, ipofaringe e laringe in stadio III-IVb diagnosticato tra il 2004 e il 2012 e trattato con chirurgia e radioterapia adiuvante o CRT. Sono stati esclusi i pazienti con stadiazione patologica incompleta, trattamento chemioterapico non conosciuto, controindicazioni dichiarate alla CT, numero di linfonodi positivi non precisato e pazienti sottoposti a terapie neoadiuvanti. E' stata identificata una coorte finale di pazienti con margini chirurgici negativi e assenza di estensione extracapsulare (n=10870) che hanno ricevuto o CRT adiuvante (n=5139) o RT esclusiva (n=5731).

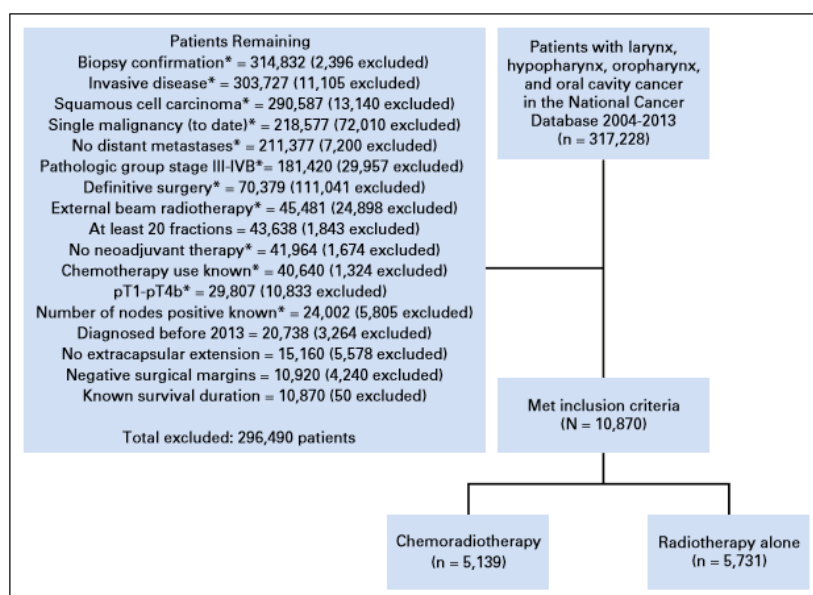


Fig A1. Cohort selection diagram.

End point dello studio

Sono stati determinati i fattori associati all'utilizzo della CRT ed è stata esaminata l'OS dei pazienti che hanno ricevuto CRT vs RT. Sono inoltre stati valutati gli outcomes di sopravvivenza in base al numero di linfonodi coinvolti per determinare l'associazione tra il grado di estensione linfonodale di malattia e l'eventuale beneficio del trattamento CRT. Nel 45% dei casi non è stato possibile determinare il timing della somministrazione del trattamento chemioterapico rispetto alla radioterapia. Tra i pazienti con dati disponibili, l'89% ha effettuato un trattamento chemioradioterapico concomitante. I dati del National Cancer Database non riportavano il tipo specifico di agente chemioterapico utilizzato e, negli anni in analisi, il Cetuximab era classificato come agente chemioterapico e, per questo motivo, i pazienti possono avere ricevuto un trattamento chemioterapico tradizionale o farmaci biologici.

Variabili indipendenti

Le variabili analizzate legate ai pazienti hanno incluso il sesso, l'età, l'anno della diagnosi, la razza, il Charlson/Deyo comorbidity index, il reddito familiare medio (in dollari americani), lo status assicurativo del paziente, la distanza dall'ospedale, le dimensioni della circoscrizione di residenza e il tipo struttura (universitaria o ospedaliera). Le variabili cliniche analizzate sono state la sottosede del tumore primitivo, lo stadio, il grading, lo status dei margini, la presenza di ECE, il numero di linfonodi positivi, il coinvolgimento dei linfonodi del IV- V livello e l'uso della IMRT. Lo stadio patologico della malattia linfonodale è stato classificato mediante due variabili: numero di linfonodi coinvolti (0,1, da 2 a 4 e ≥ 5) ed classificazione patologica N del TNM (N0-N2b; N2c-N3). L'invasione dello spazio linfovaskolare è stata raccolta ma non ulteriormente analizzata a causa dell'alto numero di dati mancanti (68%). I dati circa l'invasione perineurale non erano disponibili.

RISULTATI

Caratteristiche della coorte

La coorte in studio era costituita di 10870 pazienti con margini negativi e linfonodi senza superamento extracapsulare e le cui caratteristiche rientravano nei criteri di inclusione. Il

47.3% dei pazienti ha ricevuto un trattamento CRT adiuvante e il 52.7%- RT adiuvante esclusiva. Il 33.3% dei pazienti di età ≥ 65 anni ha ricevuto CRT rispetto al 52.1% pazienti con età <65 anni (Tabella 1, in Appendice).

Il 65.1% dei pazienti con malattia pN2c-N3 hanno ricevuto un trattamento CRT. L'utilizzo della CRT adiuvante è aumentato in modo consistente con l'aumento del numero dei linfonodi coinvolti (0 linfonodi: 28.5%; 1 linfonodo: 43.5%; da 2-4 linfonodi: 56.3%; ≥ 5 linfonodi: 74.5%). Il 71% dei pazienti con linfonodi positivi ai livelli 4 e 5 ha ricevuto CRT.

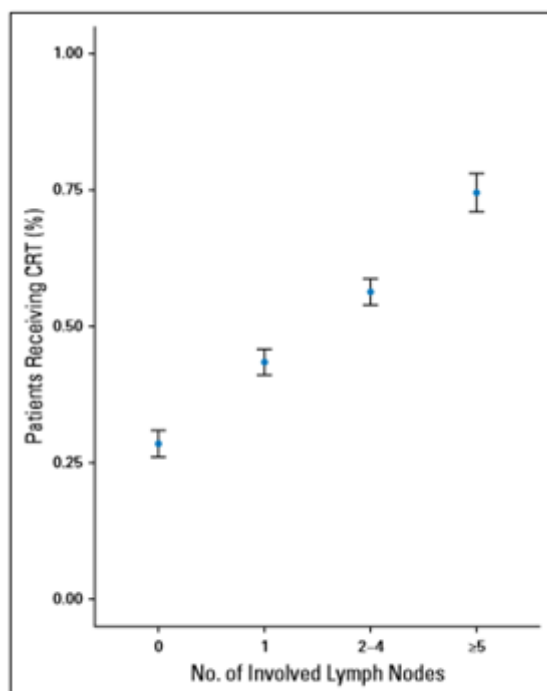


Fig A2. Frequency of chemoradiotherapy (CRT) use according to the number of positive lymph nodes.

Fattori indipendenti associati con la scelta del trattamento CRT

L'utilizzo del trattamento CRT è variato sostanzialmente in base a una serie di fattori:

- Età del paziente: soggetti di età ≥ 65 anni hanno avuto una minore probabilità di ricevere CRT rispetto a quelli <65 anni (OR: 0.56, IC 95%, da 0.49 a 0.64, $p < 0.001$).
- Stato patologico linfonodale: pazienti con malattia linfonodale avanzata (N2c-N3) hanno avuto una maggiore probabilità di ricevere CRT rispetto ai pazienti con malattia N0-N2b (OR: 1.46; IC 95%; da 1.24 a 1.71; $p < 0.001$). I pazienti con un più alto numero di linfonodi positivi hanno avuto una maggiore probabilità di ricevere il trattamento CRT rispetto ai pazienti N0 (1 linfonodo vs 0 linfonodi: OR: 1.54, IC 95%, da 1.36 a 1.76, $p < 0.001$; da 2-4 linfonodi vs 0 linfonodi: OR: 2.84, IC 95%, da 2.50 a 3.23, $p < 0.001$; ≥ 5 linfonodi vs 0 linfonodi: OR: 5.62, IC 95%, da 4.72 a 6.69, $p < 0.001$).
- Altri fattori associati a una maggiore probabilità di ricevere CRT sono stati la presenza di linfonodi positivi ai livelli 4 e 5 e i tumori dell'orofaringe.

I fattori associati con una minore probabilità di ricevere CRT sono stati il sesso femminile, la sede primitiva laringea, il luogo di residenza più distante di 100 miglia dall'ospedale e la residenza in circoscrizioni con >250000 abitanti (Tabella 2, in Appendice).

Analisi della sopravvivenza

Il tempo medio di follow-up è stato di 38.4 mesi (range da 0 a 131.5 mesi). L'analisi della sopravvivenza effettuata sia con il modello tradizionale di Cox a rischi proporzionali sia con il modello 'propensity score-weighted (IPTW)', ha evidenziato come il trattamento CRT sia associato con un miglioramento statisticamente significativo dell'OS rispetto alla sola RT (modello IPTW: HR 0.90, IC 95%, da 0.86 a 0.94, $p < .001$). Le stime dell'OS derivate dal modello IPTW indicano, a 3 e a 5 anni, un piccolo beneficio assoluto dell'OS associato all'uso della CRT rispetto alla RT (OS a 3 anni: 74.2% nel gruppo CRT vs 71.8% nel gruppo RT; OS a 5 anni: 65.3% gruppo CRT vs 62.4% gruppo RT). I fattori addizionali legati alle caratteristiche dei pazienti associati con una differenza statisticamente significative nell'OS hanno compreso l'età del paziente, l'anno della diagnosi, l'indice di comorbidità, il reddito medio e il tipo di assicurazione sanitaria. I fattori addizionali clinici associati con differenza statisticamente significative nell'OS hanno incluso: sede del tumore, stadio patologico T, numero crescente di linfonodi positivi, presenza di malattia nei linfonodi del 4 e 5 livello e utilizzo della IMRT.

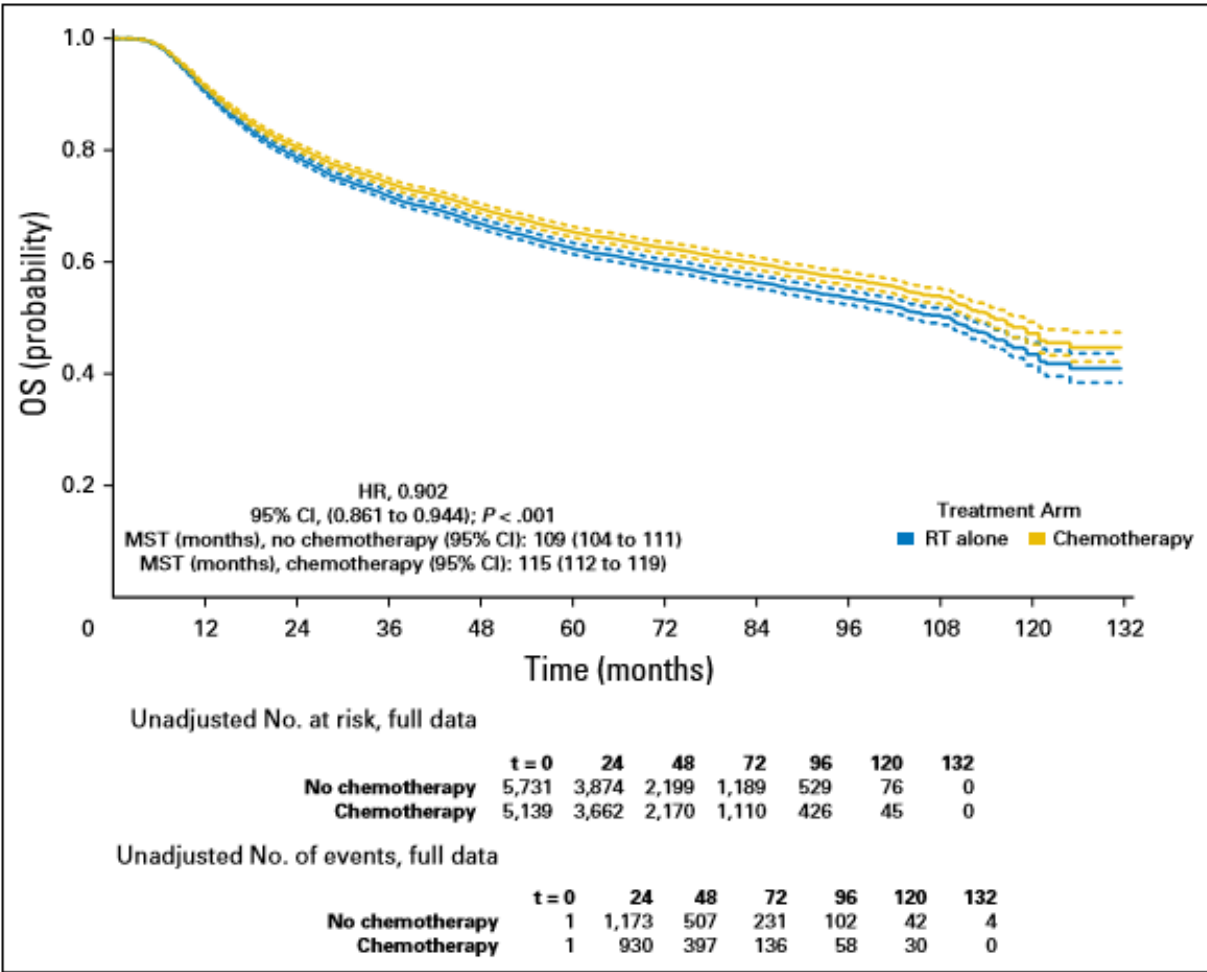


Fig 1. Propensity score-adjusted overall survival estimates of patients with resected locally advanced head and neck cancer after chemo-radiotherapy or radiation alone. *Unknown excluded. MST, median survival time; RT, radiotherapy.

Table 3. Traditional Cox Proportional Hazards Model of Overall Survival in Patients With Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer with Surgical Margins Negative and No Extracapsular Extension (n = 10,870)

Clinical Characteristics	No.	Univariable				Multivariable			
		P	HR	95% LB	95% UB	P	HR	95% LB	95% UB
Sex		.007				.051			
Male	8,063		Ref				Ref		
Female	2,807	.007	1.11	1.03	1.19	.052	0.928	0.86	1.00
Age (years)		< .001	1.03	1.03	1.04	< .001	1.022	1.018	1.03
Year of diagnosis		< .001	0.96	0.95	0.97	< .001	0.954	0.94	0.97
Race		< .001				.86			
White	8,857		Ref				Ref		
Black	1,039	< .001	1.36	1.22	1.50	.335	0.947	0.847	1.06
Hispanic	529	.009	1.22	1.05	1.42	.756	0.976	0.836	1.14
Other	278	.249	1.13	0.92	1.40	.907	0.987	0.798	1.22
Unknown	167	.337	0.87	0.65	1.16	.530	0.912	0.684	1.22
Charlson/Deyo score		< .001				< .001			
0	8,726		Ref				Ref		
1	1,748	< .001	1.39	1.27	1.506	.007	1.125	1.033	1.23
2	396	< .001	2.13	1.85	2.454	< .001	1.557	1.35	1.80
Median income of zip code, \$		< .001				< .001			
< 38,000	2,075		Ref				Ref		
38,000-47,999	2,701	< .001	0.82	0.75	0.90	.002	0.858	0.78	0.94
48,000-62,999	2,882	< .001	0.73	0.67	0.80	< .001	0.804	0.728	0.89
≥ 63,000	3,023	< .001	0.62	0.56	0.68	< .001	0.762	0.685	0.82
Unknown	189	< .001	1.43	1.20	1.83	.666	1.16	0.592	2.27
Insurance		< .001				< .001			
Commercial	5,578		Ref				Ref		
Government	205	.003	1.47	1.14	1.88	.200	1.179	0.917	1.52
Medicaid	1,326	< .001	1.88	1.70	2.07	< .001	1.401	1.259	1.56
Medicare	2,894	< .001	2.323	2.16	2.51	< .001	1.355	1.233	1.49
Uninsured	682	< .001	1.52	1.32	1.76	.002	1.261	1.089	1.46
Unknown	185	.002	1.49	1.16	1.91	.060	1.273	0.99	1.64
Distance to hospital, miles		< .001				.140			
< 25	7,162		Ref				Ref		
25-100	2,742	.239	1.05	0.97	1.13	.214	0.946	0.866	1.03
> 100	790	.534	1.04	0.92	1.18	.023	0.847	0.733	0.98
Unknown	176	< .001	2.01	1.62	2.48	.931	1.032	0.503	2.12
Facility type		< .001				.001			
Academic/research	5,699		Ref				Ref		
Community cancer center	4,724	.011	0.92	0.86	0.98	.835	1.008	0.936	1.09
Unknown	447	.001	0.74	0.62	0.89	< .001	1.497	1.214	1.85
County size		< .001				.110			
> 1 million	5,227		Ref				Ref		
250,000-1,000,000	1,939	.192	1.06	0.97	1.16	.114	1.079	0.982	1.189
< 250,000	3,340	.022	1.09	1.01	1.18	.426	1.039	0.946	1.14
Unknown	364	< .001	1.54	1.31	1.81	.034	1.278	1.019	1.60
Disease characteristics									
Primary location		< .001				< .001			
Oral cavity	5,094		Ref				Ref		
Oropharynx	3,301	< .001	0.32	0.30	0.36	< .001	0.45	0.406	0.50
Hypopharynx	290	.004	1.28	1.08	1.51	.272	0.908	0.765	1.08
Larynx	2,185	.190	0.95	0.89	1.03	< .001	0.742	0.68	0.81
Pathologic AJCC T stage		< .001				< .001			
pT1	2,644		Ref				Ref		
pT2	2,730	< .001	1.94	1.73	2.18	< .001	1.594	1.417	1.79
pT3	1,721	< .001	3.03	2.69	3.41	< .001	2.458	2.159	2.80
pT4a	3,654	< .001	3.18	2.86	3.54	< .001	2.468	2.189	2.78
pT4b	121	< .001	3.88	2.94	5.11	< .001	3.427	2.586	4.54
Pathologic AJCC N stage		< .001				.120			
pN0-N2b	9,787		Ref				Ref		
pN2c-N3	890	< .001	1.58	1.42	1.75	.557	0.966	0.862	1.08
Unknown	193	.002	0.61	0.45	0.84	.057	0.737	0.538	1.01
Grade		< .001				.020			
Well differentiated	1,057		Ref				Ref		
Moderately differentiated	5,670	.711	1.02	0.92	1.14	.317	1.05	0.94	1.18
Poorly or undifferentiated	3,451	< .001	0.79	0.7	0.89	.468	0.956	0.846	1.08
Unknown	692	< .001	0.68	0.57	0.82	.207	0.89	0.743	1.07
No. of positive nodes		< .001				< .001			
0	2,728		Ref				Ref		
1	3,515	< .001	0.66	0.60	0.73	< .001	1.264	1.142	1.40
2-4	3,386	.025	1.10	1.01	1.20	< .001	1.877	1.704	2.07
≥ 5	1,241	< .001	1.48	1.34	1.65	< .001	2.739	2.416	3.10
Low neck nodes		< .001				< .001			
No	2,520		Ref				Ref		
Yes	870	.010	1.43	1.09	1.88	.015	1.42	1.072	1.88
Unknown	7,480	< .001	2.26	1.95	2.62	< .001	2.277	1.955	2.65
Adjuvant therapy									
IMRT		< .001				.020			
No	5,846		Ref				Ref		
Yes	5,024	< .001	0.81	0.76	0.86	.019	0.919	0.856	0.99
Chemotherapy		< .001				.010			
No	5,731		Ref				Ref		
Yes	5,139	< .001	0.81	0.76	0.87	.010	0.91	0.847	0.98

NOTE. Boldface indicates $P < .05$. The P values appearing in variable name rows (eg, Sex) represent χ^2 test P values for the entire variable. The P values appearing in variable value name rows (eg, Female) represent Wald P values for the corresponding category of the variable.

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; CRT, chemoradiotherapy; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; LB, lower bound; OR, odds ratio; Ref, reference category; RT, radiotherapy; UB, upper bound.

Table 4. Propensity Score-Weighted Cox Proportional Hazards Model for the Association of Chemoradiotherapy With Mortality Among Patients With Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer With Surgical Margins Negative and No Extracapsular Extension: Treatment Effect of Chemoradiotherapy Among Patients Stratified by Number of Positive Lymph Nodes

Characteristics	No.	P	HR	95% CI
All patients	10,870	< .001	0.902	0.861 to 0.944
0 nodes involved	2,728	.122	1.073	0.981 to 1.174
1 node involved	3,515	.007	0.877	0.797 to 0.965
2-4 nodes involved	3,386	< .001	0.840	0.777 to 0.909
≥ 5 nodes involved	1,241	.029	0.876	0.778 to 0.987

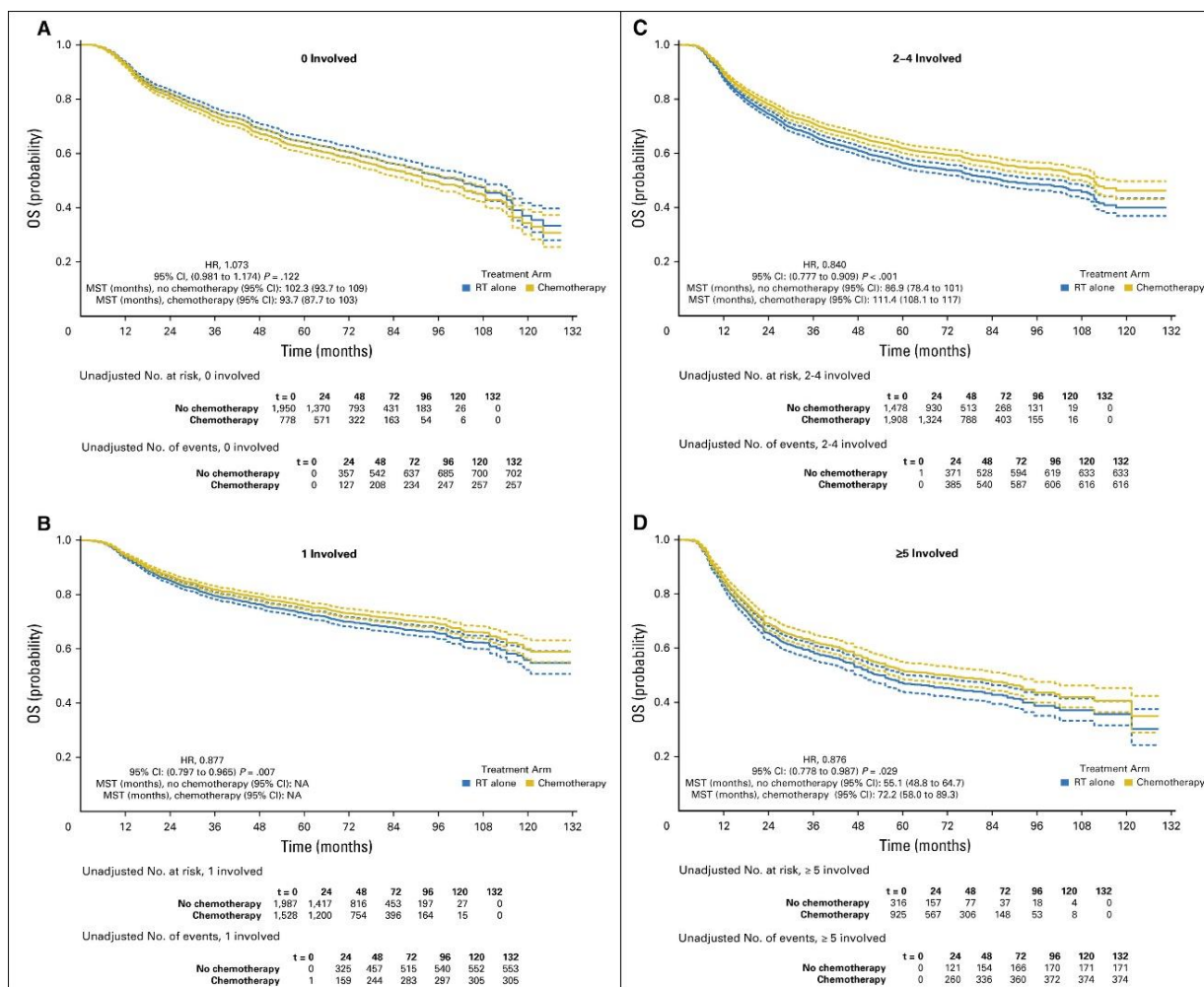
Abbreviations: HR, hazard ratio.

Table 5. Propensity Score-Weighted Cox Proportional Hazards Model for the Association of Chemoradiotherapy With Mortality Among Patients With Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer With Surgical Margins Negative and No Extracapsular Extension: Point Estimates of Overall Survival From Propensity Score Weighted Cox Proportional Hazards Model

Characteristics	3-Year Overall Survival (%)		5-Year Overall Survival (%)	
	RT	CRT	RT	CRT
All patients	71.8	74.2	62.4	65.3
0 nodes involved	75.1	73.6	64.2	62.1
1 node involved	79.5	81.8	73.0	75.9
2-4 nodes involved	66.6	71.0	56.4	61.8
≥ 5 nodes involved	58.9	62.9	47.2	51.8

Abbreviations: CRT, chemoradiotherapy; RT radiotherapy.

L'analisi della sopravvivenza stratificata in base al numero di linfonodi coinvolti dalla malattia, ha evidenziato come il trattamento CRT non porti un vantaggio di OS nei pazienti senza coinvolgimento linfonodale (OS a 3 anni: 73.6% vs 75.1%; HR 1.07, IC 95%, da 0.98 a 1.17, p= .122; n=2728). E' stato riscontrato, invece, un piccolo ma significativo miglioramento dell'OS nei pazienti con coinvolgimento di un singolo linfonodo (OS a 3 anni: 81.8% vs 79.5 %; HR 0.88, IC 95%, da 0.80 a 0.97, p=.007; n=3515). La CRT è associata ad un beneficio maggiore di OS nei pazienti con 2-4 linfonodi (OS a 3 anni: 71% vs 66.6 %; HR 0.84, IC 95%, da 0.78 a 0.91, p <.001; n=3386) e nei pazienti con ≥5 linfonodi positivi (OS a 3 anni: 62.9% vs 58.9 %; HR 0.88, IC 95%, da 0.78 a 0.987, p<.029).



Le analisi di sopravvivenza dei pazienti con localizzazione primitiva non orofaringea trattati con CRT hanno evidenziato un beneficio consistente di OS rispetto alla RT (HR 0.89, IC 95%, da 0.85 a 0.94, $p<.001$). Il trattamento CRT aumenta l'OS nei pazienti con 1 linfonodo positivo (HR 0.84, IC 95%, da 0.75 a 0.93, $p=.001$), con 2-4 linfonodi positivi (HR 0.85, IC 95%, da 0.78 a 0.92, $p<.001$) e con ≥ 5 linfonodi positivi (HR 0.84, IC 95%, da 0.74 a 0.96, $p=.011$) ma non nei pazienti senza coinvolgimento linfonodale ($p=.098$).

ANALISI DELLA SENSIBILITA'

L'analisi della sensibilità valuta la potenziale influenza di un confondente non misurato sull'associazione osservata tra la CRT ricevuta e l'OS. I risultati indicano che un forte fattore di confondimento dovrebbe avere una prevalenza maggiore di 2.5 volte nel gruppo CRT rispetto al gruppo RT per rendere i risultati statisticamente non significativi. Un ancora più forte confounder (HR 0.4) dovrebbe essere due volte più prevalente nel gruppo CRT comparato al gruppo RT per influenzare la significatività statistica dei risultati.

DISCUSSIONE

L'ottimizzazione della scelta della terapia adiuvante per i pazienti con LAHNC sottoposto ad exeresi chirurgica rimane ancora una sfida aperta a più di un decennio alla pubblicazione dei dati iniziali dei trial RTOG 95-01 e EORTC 22931. Le pooled analisi e i risultati a lungo termine del trial RTOG 95-01 indicano che i pazienti con ECE+ o margini chirurgici positivi beneficino con una maggiore probabilità di un trattamento CRT. Rimangono, però, alcune aree grigie nella scelta terapeutica più idonea per i pazienti con altri fattori di rischio intermedi (multipli linfonodi positivi, invasione perineurale, invasione dello spazio linfovascolare, margini 'close') e nelle malattie p16+. Le linee guide suggeriscono che sia la CRT adiuvante che la RT adiuvante possano essere appropriate in questi contesti. Lo studio presentato si pone in questo contesto di ricerca, analizzando un sottogruppo di pazienti con malattia senza estensione extracapsulare e margini negativi. I risultati mostrano, come nella pratica clinica, l'uso del trattamento CRT in questo sottogruppo di pazienti sia comune e come la scelta del trattamento somministrato sia influenzata da una serie di fattori addizionali (caratteristiche della malattia e dei pazienti, comprendenti età, sede del tumore primitivo, stato linfonodale e numero e localizzazione dei linfonodi positivi). Sebbene le decisioni sul tipo di trattamento possano essere clinicamente appropriate, esse non sono attualmente basate su alti livelli di evidenza. La sfida attuale è, perciò, quella di creare trattamenti sempre più personalizzati ed adattati ai vari tipi di setting oncologico, basandosi sulle caratteristiche della malattia e dei pazienti ed identificando parametri che possano guidare in questo processo decisionale.

Fermo restando le riserve circa sugli studi retrospettivi, i risultati suggeriscono che il sottogruppo di pazienti con malattia ECE negativa e margini chirurgici indenni, tragga un piccolo ma statisticamente significativo beneficio di OS da un trattamento CRT. Inoltre i benefici di sopravvivenza osservati con l'utilizzo della CRT differiscono in base al numero di linfonodi coinvolti, con i maggiori benefici assoluti in pazienti con 2-4 linfonodi positivi o con ≥ 5 linfonodi positivi. Questa associazione tra l'utilizzo di un trattamento CRT e un miglioramento dell'OS rimane statisticamente significativo anche quando si usano modelli statistici basati sul propensity score per un grande numero di fattori prognostici o si effettua un'analisi della sensibilità o vengono esclusi pazienti con carcinomi dell'orofaringe (per i quali, non essendo stato valutato lo status HPV, potrebbe esistere un fattore di

confondimento dei risultati). Perciò la stratificazione dei pazienti in base al numero di linfonodi coinvolti dalla malattia può essere un fattore di selezione per la guida di futuri studi di terapia adiuvante in questo setting oncologico.

I limiti di questo studio sono legati alla natura retrospettiva e alle imperfezioni della fonte dei dati. Inoltre non state valutate le tossicità relative al trattamento ed il database dell'US National Cancer Registry non riportava gli specifici agenti chemioterapici somministrati e le differenti schedule utilizzate. Inoltre vi erano lacune nei dati circa il timing della chemioterapia rispetto alla radioterapia nella metà dei pazienti e non sono state valutate la presenza o meno dell'invasione linfovaskolare e perineurale, fattori che hanno una valenza del setting post-operatorio.

CONCLUSIONI:

Negli Stati Uniti tra il 2004 e il 2012 circa la metà dei pazienti con un LAHNC resecato con margini negativi e senza ECE hanno ricevuto un trattamento CRT adiuvante. Si sono riscontrate variazioni sostanziali nell'uso del trattamento CRT in base alle caratteristiche cliniche e dei pazienti ed è stato osservato un piccolo ma statisticamente significativo beneficio di OS associato all'uso della CRT in questo setting oncologico. Gli effetti della CRT adiuvante sull'OS sono stati differenti in base al numero di linfonodi positivi e ciò suggerisce che questo parametro possa essere un appropriato fattore di selezione per futuri studi per la guida di approcci terapeutici personalizzati in tale contesto oncologico.

REFERENCES:

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines. Head and Neck Cancers, version 1.2015, 2016.
2. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952, 2004
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937-1944, 2004
4. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 27:843-850, 2005
5. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al: Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: Postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84: 1198-1205, 2012
6. Sinha P, Kallogjeri D, Gay H, et al: High metastatic node number, not extracapsular spread or N-classification is a node-related prognosticator in transorally-resected, neck-dissected p16-positive oropharynx cancer. *Oral Oncol* 51:514-520, 2015
7. Cancer Trials Support Unit: Eastern Cooperative Oncology Group protocol number E3311. Phase II randomized trial of transoral surgical resection followed by low-dose or standard-dose IMRT in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer.
8. Austin PC: The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios. *Stat Med* 32:2837-2849, 2013

9. Mattei A: Estimating and using propensity score in presence of missing background data: An application to assess the impact of childbearing on wellbeing. *Stat Methods Appl* 18: 257-273, 2009
10. Mitra N, Heitjan DF: Sensitivity of the hazard ratio to nonignorable treatment assignment in an observational study. *Stat Med* 26:1398-1414, 2007
11. Collins FS, Varmus H: A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 372:793-795, 2015
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65:5-29, 2015
13. Cracchiolo JR, Baxi SS, Morris LG, et al: Increase in primary surgical treatment of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma and rates of adverse pathologic features: National Cancer Data Base. *Cancer* 122:1523-1532, 2016
14. Machtay M, Thorstad W, Nguyen-Tan PF, et al: Radiation therapy with or without cetuximab in treating patients who have undergone surgery for locally advanced head and neck cancer, RTOG 0920.
15. Shapiro LQ, Sherman EJ, Riaz N, et al: Efficacy of concurrent cetuximab vs. 5-fluorouracil/carboplatin or high-dose cisplatin with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for locally-advanced head and neck cancer (LAHNSCC). *Oral Oncol* 50:947-955, 2014
16. Ley J, Mehan P, Wildes TM, et al: Cisplatin versus cetuximab given concurrently with definitive radiation therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology* 85:290-296, 2013
17. Magrini SM, Buglione M, Corvo R, et al: Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 34: 427-435, 2016

APPENDICE

Table 1. Patient and Clinical Characteristics of Study Cohort Including Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer With Surgical Margins Negative and No Extracapsular Extension According to Receipt of CRT or RT Alone (N = 10,870)

Characteristic	RT		CRT		P†
	n	%*	n	%*	
No. of patients	5,731	52.7	5,139	47.3	
Clinical characteristics					
Sex					< .001
Male	4,111	51.0	3,952	49.0	
Female	1,620	57.7	1,187	42.3	
Age (years)					
< 65	3,882	47.9	4,217	52.1	< .001
≥ 65	1,849	66.7	922	33.3	
Year of diagnosis					< .001
2004-2007	2,399	54.8	1,975	45.2	
2008-2012	3,332	51.3	3,164	48.7	
Race					.41
White	4,645	52.4	4,212	47.6	
Black	574	55.2	465	44.8	
Hispanic	271	51.2	258	48.8	
Other	153	55.0	125	45.0	
Unknown	88	52.7	79	47.3	
Charlson/Deyo score					< .001
0	4,506	51.6	4,220	48.4	
1	992	56.8	756	43.2	
2	233	58.8	163	41.2	
Median income of zip code (\$)					.02
< 30,000	1,147	55.3	928	44.7	
30,000-34,999	1,446	53.5	1,255	46.5	
35,000-45,999	1,510	52.4	1,372	47.6	
≥ 46,000	1,528	50.5	1,495	49.5	
Unknown	100	52.9	89	47.1	
Insurance					< .001
Commercial	2,601	46.6	2,977	53.4	
Government	118	57.6	87	42.4	
Medicaid	686	51.7	640	48.3	
Medicare	1,871	64.7	1,023	35.3	
Uninsured	364	53.4	318	46.6	
Unknown	91	49.2	94	50.8	
Distance to hospital, miles					< .001
< 25	3,610	50.4	3,552	49.6	
25-100	1,535	56.0	1,207	44.0	
> 100	495	62.7	295	37.3	
Unknown	91	51.7	85	48.3	
Facility type					< .001
Academic/research	3,230	56.7	2,469	43.3	
Community cancer center	2,329	49.3	2,395	50.7	
Unknown	172	38.5	275	61.5	
County size					< .001
> 1 million	2,657	50.8	2,570	49.2	
250,000-1,000,000	1,029	53.1	910	46.9	
< 250,000	1,870	56.0	1,470	44.0	
Unknown	175	48.1	189	51.9	
Disease characteristics					
Primary location					< .001
Oral cavity	2,899	56.9	2,195	43.1	
Oropharynx	1,334	40.4	1,967	59.6	
Hypopharynx	142	49.0	148	51.0	
Larynx	1,356	62.1	829	37.9	
Pathologic AJCC T stage					< .001
pT1	1,151	43.5	1,493	56.5	
pT2	1,307	47.9	1,423	52.1	
pT3	1,034	60.1	687	39.9	
pT4a	2,185	59.8	1,469	40.2	
pT4b	54	44.6	67	55.4	
Pathologic AJCC N stage					< .001
pN0-N2b	5,357	54.7	4,430	45.3	
pN2c-N3	311	34.9	579	65.1	
Unknown	63	32.6	130	67.4	
Grade					< .001
Well differentiated	635	60.1	422	39.9	
Moderately differentiated	3,129	55.2	2,541	44.8	
Poorly or undifferentiated	1,668	48.3	1,783	51.7	
Unknown	299	43.2	393	56.8	
No. of positive nodes					< .001
0	1,950	71.5	778	28.5	
1	1,987	56.5	1,528	43.5	
2-4	1,478	43.7	1,908	56.3	
≥ 5	316	25.5	925	74.5	
LVSI					< .001
No	1,451	57.6	1,069	42.4	
Yes	381	43.8	489	56.2	
Unknown	3,899	52.1	3,581	47.9	
Level IV-V nodes					< .001
No	5,424	53.3	4,760	46.7	
Yes	49	29.0	120	71.0	
Unknown	258	49.9	259	50.1	
Adjuvant therapy					
IMRT					< .001
No	3,200	54.7	2,646	45.3	
Yes	2,531	50.4	2,493	49.6	

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; CRT, chemo-radiotherapy; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; LVSI, lymphovascular space invasion; RT, radiotherapy.

*Percentages listed as a percentage within each row.

†P values taken from chi-square tests of independence across categories.

Table 2. Unadjusted and Adjusted ORs of Patients With Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer With Surgical Margins Negative and No Extracapsular Extension Receiving CRT Compared With RT Alone (n = 10,870)

Clinical Characteristics	No.	Univariable				Multivariable			
		P	OR	95% LB	95% UB	P	OR	95% LB	95% UB
Sex		< .001				.003			
Male	8,063		Ref				Ref		
Female	2,807	< .001	0.7622	0.70	0.8312	.003	0.87	0.79	0.95
Age (years)		< .001				< .001			
< 65	8,099		Ref				Ref		
≥ 65	2,771	< .001	0.459	0.42	0.5024	< .001	0.56	0.49	0.64
Year of diagnosis		< .001				< .001			
2004-2007	4,374		Ref				Ref		
2008-2012	6,496	< .001	1.1534	1.07	1.2456	< .001	1.18	1.08	1.28
Race		.405				.580			
White	8,857		Ref				Ref		
Black	1,039	.087	0.8934	0.79	1.0166	.970	1.00	0.86	1.17
Hispanic	529	.587	1.0499	0.88	1.2513	.120	1.17	0.96	1.42
Other	278	.394	0.901	0.71	1.1453	.480	1.10	0.85	1.42
Unknown	167	.949	0.99	0.73	1.3453	.870	1.03	0.74	1.43
Charlson/Deyo score		< .001				.880			
0	8,726		Ref				Ref		
1	1,748	< .001	0.8137	0.73	0.9025	.740	1.02	0.91	1.14
2	396	.005	0.747	0.61	0.9165	.730	0.96	0.77	1.20
Median income of zip code, \$		.017				.720			
< 38,000	2,075		Ref				Ref		
38,000-47,999	2,701	.231	1.0727	0.96	1.2034	.490	1.05	0.92	1.19
48,000-62,999	2,882	.045	1.123	1.00	1.2577	.640	1.03	0.91	1.17
≥ 63,000	3,023	< .001	1.2093	1.08	1.3528	.700	0.97	0.85	1.12
Unknown	189	.531	1.10	0.82	1.4826	.540	0.73	0.28	1.95
Insurance		< .001				.020			
Commercial	5,578		Ref				Ref		
Government	205	.002	0.6442	0.49	0.854	.030	0.71	0.52	0.96
Medicaid	1,326	< .001	0.8151	0.72	0.9189	.820	0.98	0.86	1.13
Medicare	2,894	< .001	0.4777	0.44	0.5241	.010	0.83	0.72	0.95
Uninsured	682	< .001	0.7633	0.65	0.8952	.300	0.91	0.77	1.09
Unknown	185	.493	0.9025	0.67	1.2097	.290	1.18	0.87	1.62
Distance to hospital, miles		< .001				.003			
< 25	7,162		Ref				Ref		
25-100	2,742	< .001	0.7992	0.73	0.8731	.090	0.91	0.82	1.01
> 100	790	< .001	0.6057	0.52	0.7047	< .001	0.72	0.60	0.86
Unknown	176	.733	0.9493	0.70	1.2805	.996	1.00	0.36	2.76
Facility type		< .001				< .001			
Academic/research	5,699		Ref				Ref		
Community cancer center	4,724	< .001	1.3453	1.25	1.4536	< .001	1.31	1.20	1.43
Unknown	447	< .001	2.0916	1.72	2.5486	< .001	1.85	1.50	2.28
County size		< .001				.006			
> 1 million	5,227		Ref				Ref		
250,000-1,000,000	1,939	.093	0.9143	0.82	1.0149	.270	0.94	0.83	1.05
< 250,000	3,340	< .001	0.8127	0.74	0.8868	.003	0.84	0.75	0.94
Unknown	364	.310	1.1166	0.90	1.3811	.160	1.24	0.92	1.66
Disease characteristics									
Primary location		< .001				< .001			
Oral cavity	5,094		Ref				Ref		
Oropharynx	3,301	< .001	1.9474	1.78	2.1285	< .001	1.60	1.45	1.78
Hypopharynx	290	.008	1.3765	1.09	1.7444	.160	1.20	0.93	1.56
Larynx	2,185	< .001	0.8074	0.73	0.8947	.040	0.88	0.78	0.99
Pathologic AJCC T stage		< .001				< .001			
pT1	2,644		Ref				Ref		
pT2	2,730	.001	0.8394	0.75	0.9346	.080	0.90	0.81	1.01
pT3	1,721	< .001	0.5122	0.45	0.5795	.120	0.89	0.77	1.03
pT4a	3,654	< .001	0.5183	0.47	0.5736	.090	1.12	0.98	1.28
pT4b	121	.812	0.9565	0.66	1.3801	.040	1.52	1.01	2.28
Pathologic AJCC N stage		< .001				< .001			
pN0-N2b	9,787		Ref				Ref		
pN2c-N3	890	< .001	2.2513	1.95	2.5985	< .001	1.46	1.24	1.71
Unknown	193	< .001	2.4953	1.84	3.3801	.003	1.67	1.19	2.35
Grade		< .001				.007			
Well differentiated	1,057		Ref				Ref		
Moderately differentiated	5,670	.003	1.22	1.07	1.3969	.820	1.02	0.88	1.17
Poorly or undifferentiated	3,451	< .001	1.6085	1.40	1.8503	.310	1.08	0.93	1.26
Unknown	692	< .001	1.9778	1.63	2.4021	.004	1.36	1.10	1.68
No. of positive nodes		< .001				< .001			
0	2,728		Ref				Ref		
1	3,515	< .001	1.9274	1.73	2.1442	< .001	1.54	1.36	1.76
2-4	3,386	< .001	3.2356	2.91	3.6022	< .001	2.84	2.50	3.23
≥ 5	1,241	< .001	7.3369	6.30	8.5444	< .001	5.62	4.72	6.69
Low neck nodes		< .001				.080			
No	10,184		Ref				Ref		
Yes	169	< .001	2.7906	2.00	3.8993	.030	1.49	1.05	2.13
Unknown	517	.136	1.1439	0.96	1.3651	.900	0.99	0.8002	1.20
Adjuvant therapy									
IMRT		< .001				.110			
No	5,846		Ref				Ref		
Yes	5,024	< .001	1.1912	1.10	1.2847	.110	1.07	0.98	1.17

NOTE. Boldface indicates $P < .05$. The P values appearing in variable name rows (eg, Sex) represent likelihood ratio test P values for the entire variable. The P values appearing in variable value name rows (eg, Female) represent Wald P values for the corresponding category of the variable.

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; CRT, chemoradiotherapy; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; LB, lower bound; OR, odds ratio; Ref, reference category; RT, radiotherapy; UB, upper bound.