



Relation Between the Level of Lymph Node Metastasis and Survival in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Yan Xing, MD, PhD^{1†}; Jianjun Zhang, MD, PhD^{2,3†}; Heather Lin, PhD^{4†}; Kathryn A. Gold, MD²; Erich M. Sturgis, MD⁵; Adam S. Garden, MD⁶; J. Jack Lee, PhD, MS, DDS⁴; and William N. William Jr, MD²

BACKGROUND: The current head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) staging system may not capture the full prognostic implications of regional lymph node involvement. This study investigated the impact of the level of lymph node metastasis (LNM) on survival. **METHODS:** The Surveillance, Epidemiology, and End Results registry was queried for oral cavity (OC), oropharynx (OP), larynx (LAR), and hypopharynx (HP) HNSCC. A multivariate Cox proportional hazards model was used to evaluate whether the level of LNM was an independent prognostic factor. Site-specific recursive-partitioning analysis was performed to classify patients into different risk groups. **RESULTS:** In all, 14,499 patients, including OC (n = 2463), OP (n = 8567), LAR (n = 2332), and HP patients (n = 1137), were analyzed. Both the American Joint Committee on Cancer (AJCC) N classification and the level of LNM showed significant effects on overall survival (OS) in patients with OC, OP, or LAR HNSCC but not in patients with HP HNSCC. In patients with N2 disease, the AJCC subclassification (N2a, N2b, or N2c) was significantly associated with the OS of patients with OP and LAR HNSCC but not with the OS of patients with OC or HP HNSCC, whereas the level of LNM (primary, secondary, or tertiary) was significantly associated with the OS of patients with OC, OP, and LAR HNSCC but not HP HNSCC. With recursive-partitioning analysis, a simple, primary site-specific prognostic tool integrating the AJCC T and N classifications and the level of LNM was designed, and it could be easily used by health care providers in clinic. **CONCLUSIONS:** The level of LNM is an independent prognostic factor for patients with locally advanced HNSCC and could add to the prognostic value of AJCC T and N classifications in patients with locally advanced HNSCC. *Cancer* 2016;122:534-45. © 2015 American Cancer Society.

KEYWORDS: head and neck neoplasms, lymph nodes, metastasis, squamous cell cancer, survival, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), TNM.

Cancer, February 15, 2016

Le metastasi linfonodali (LNM) sono presenti in oltre il 50% dei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo e sono associate ad un peggioramento della prognosi. Molti sono gli studi che hanno dimostrato come la presenza di LNM sia un importante fattore prognostico; gli autori di questo lavoro hanno ipotizzato un'influenza derivante anche dal livello linfonodale interessato.

Sono stati estratti dal SEER i dati di pazienti affetti da carcinoma del cavo orale, orofaringe, laringe ed ipofaringe, trattati dal 2004 al 2009. Sono stati inclusi nell'analisi solo pazienti con LNM, esclusi quelli con interessamento del VI e VII livello.

I livelli linfonodali sono stati classificati come *PRIMARI*, *SECONDARI* e *TERZIARI*, in base alla frequenza di coinvolgimento.

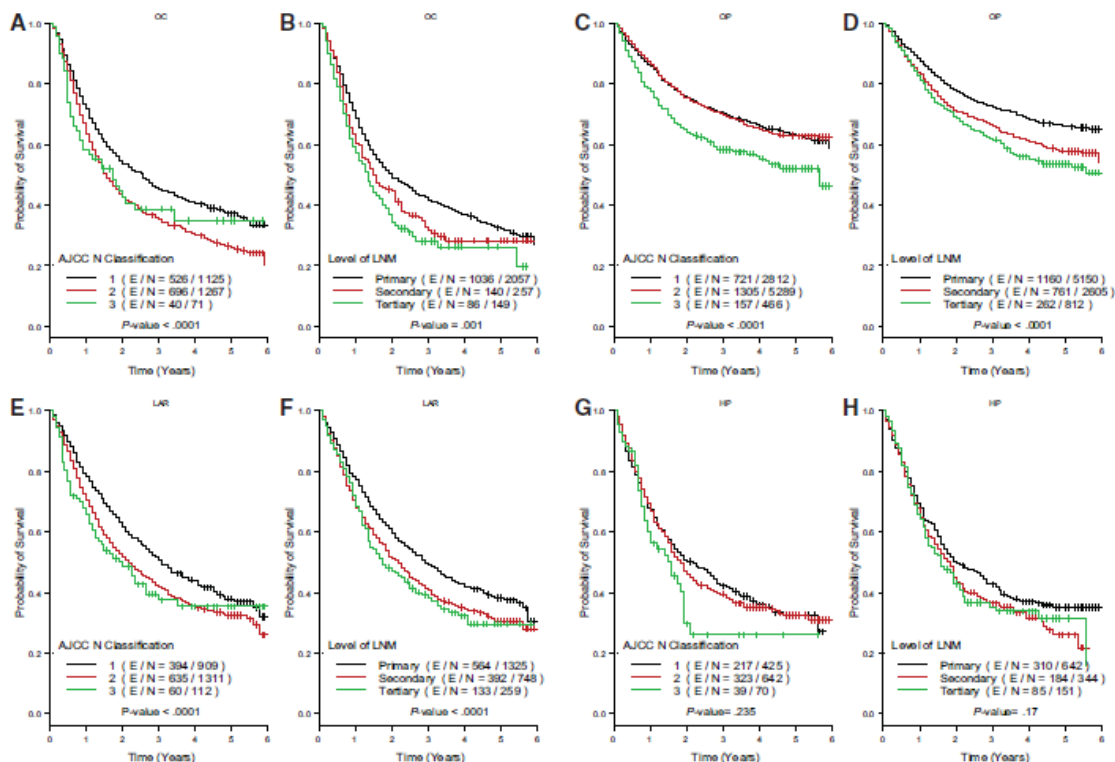
TABLE 1. Level of Lymph Node Metastasis Based on the Frequency of Involvement

Drainage	Oral Cavity	Oropharynx	Larynx	Hypopharynx
Primary	1, 2, 3 (84%)	2, 3 (60%)	2, 3 (57%)	2, 3 (57%)
Secondary	4 (10%)	1, 4 (30%)	1, 4 (32%)	1, 4 (30%)
Tertiary	5 (6%)	5 (10%)	5 (11%)	5 (13%)

Risultati:

I pazienti inclusi nell'analisi sono stati 2463 per cavo orale, 8567 per orofaringe, 2332 per laringe e 1137 per ipofaringe.

Il follow-up medio variava da 1,67 a 2,17 anni in base alla sottosede.



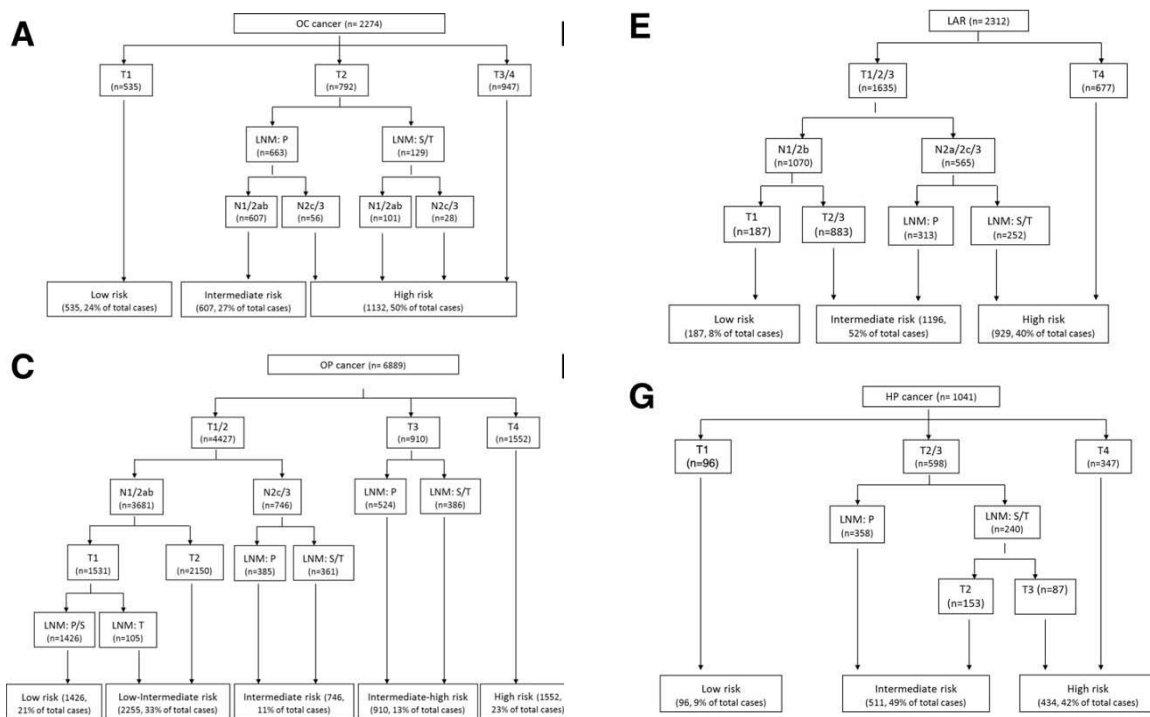
Sebbene la separazione delle curve di sopravvivenza in base a AJCC N (N1, N2 ed N3) per laringe sia piuttosto chiara, un overlap di tali curve è evidente per le altre sottosedi di malattia.

Correlando la sopravvivenza con i livelli linfonodali interessati, la separazione delle curve è invece presente per tutti le sottosedi eccetto che per ipofaringe.

All'analisi multivariata, sia la classificazione AJCC N che i livelli linfonodali risultano essere fattori prognostici indipendenti per cavità orale ($p = .0008$ e $p = .0008$), laringe ($p < .0001$ e $p = .0068$), e orofaringe ($p = .0357$ e $p < .0001$). Nessuno dei due è invece risultato impattante sulla prognosi delle neoplasie dell'ipofaringe ($p = .3363$ e $p = .3960$).

Dati simili sono stati osservati analizzando le curve di sopravvivenza dei pazienti con pattern linfonodale N2 suddivisi come N2a, N2b e N2c.

Una recursive-partitioning analysis effettuata per sottosede ha permesso la classificazione dei pazienti in classi di rischio in base a : 1) stadiazione AJCC T, 2) stadiazione AJCC N e 3) livelli linfonodali interessati da metastasi.



Commento:

La recente focalizzazione dell'attenzione sull'argomento "HPV" ha mostrato come gli standard attuali di stadiazione non siano sufficienti alla corretta definizione della prognosi dei pazienti con neoplasia del distretto testa-collo localmente avanzata. Gli autori di questo studio hanno dimostrato come anche il livello linfonodale interessato da metastasi sia un ulteriore fattore impattante sulla prognosi di questi pazienti. Nell'ottica di un trattamento sempre più personalizzato, l'aggiunta di questo dato all'ampiamente usata stadiazione AJCC T e N, potrebbe assistere l'oncologo nella scelta della migliore terapia per il singolo paziente.