



## Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States

Colin T. Murphy, Thomas J. Galloway, Elizabeth A. Handorf, Brian L. Egleston, Lora S. Wang, Ranee Mehra, Douglas B. Flieder, and John A. Ridge

### Purpose

To estimate the overall survival (OS) impact from increasing time to treatment initiation (TTI) for patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

### Methods

Using the National Cancer Data Base (NCDB), we examined patients who received curative therapy for the following sites: oral tongue, oropharynx, larynx, and hypopharynx. TTI was the number of days from diagnosis to initiation of curative treatment. The effect of TTI on OS was determined by using Cox regression models (MVA). Recursive partitioning analysis (RPA) identified TTI thresholds via conditional inference trees to estimate the greatest differences in OS on the basis of randomly selected training and validation sets, and repeated this 1,000 times to ensure robustness of TTI thresholds.

### Results

A total of 51,655 patients were included. On MVA, TTI of 61 to 90 days versus less than 30 days (hazard ratio [HR], 1.13; 95% CI, 1.08 to 1.19) independently increased mortality risk. TTI of 67 days appeared as the optimal threshold on the training RPA, statistical significance was confirmed in the validation set ( $P < .001$ ), and the 67-day TTI was the optimal threshold in 54% of repeated simulations. Overall, 96% of simulations validated two optimal TTI thresholds, with ranges of 46 to 52 days and 62 to 67 days. The median OS for TTI of 46 to 52 days or fewer versus 53 to 67 days versus greater than 67 days was 71.9 months (95% CI, 70.3 to 73.5 months) versus 61 months (95% CI, 57 to 66.1 months) versus 46.6 months (95% CI, 42.8 to 50.7 months), respectively ( $P < .001$ ). In the most recent year with available data (2011), 25% of patients had TTI of greater than 46 days.

### Conclusion

TTI independently affects survival. One in four patients experienced treatment delay. TTI of greater than 46 to 52 days introduced an increased risk of death that was most consistently detrimental beyond 60 days. Prolonged TTI is currently affecting survival.

*J Clin Oncol* 2016 34:169-178

### Commento:

L'anno 2016 inizia con un interessante lavoro pubblicato dal gruppo di Philadelphia che analizza l'impatto del tempo trascorso dalla diagnosi al trattamento (TTI) nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare di cavo orale, orofaringe, laringe ed ipofaringe.

Sono analizzati 51,655 pazienti estratti dal National Cancer Data Base statunitense per trattamenti eseguiti dal 2003 al 2005.

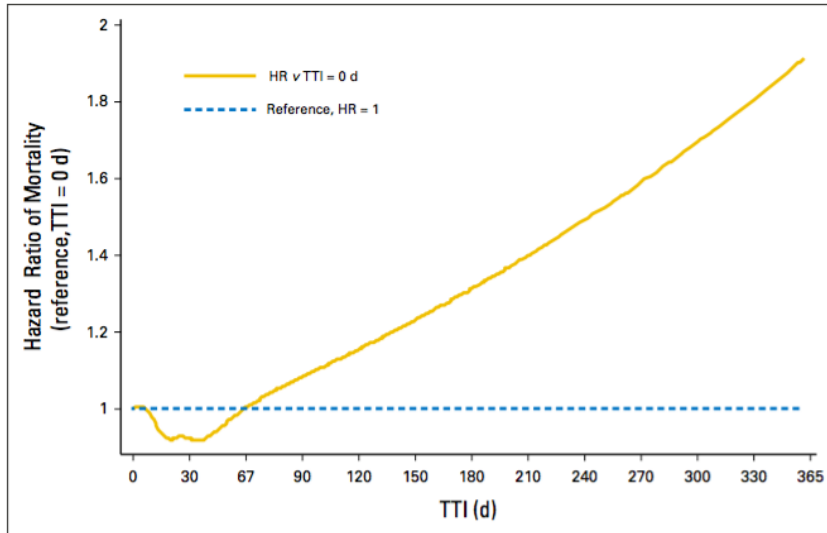
I TTI sono suddivisi in 4 categorie:

- 1) Da 0 a 30 giorni
- 2) Da 31 a 60 giorni
- 3) Da 61 a 90 giorni
- 4) Più di 91 giorni

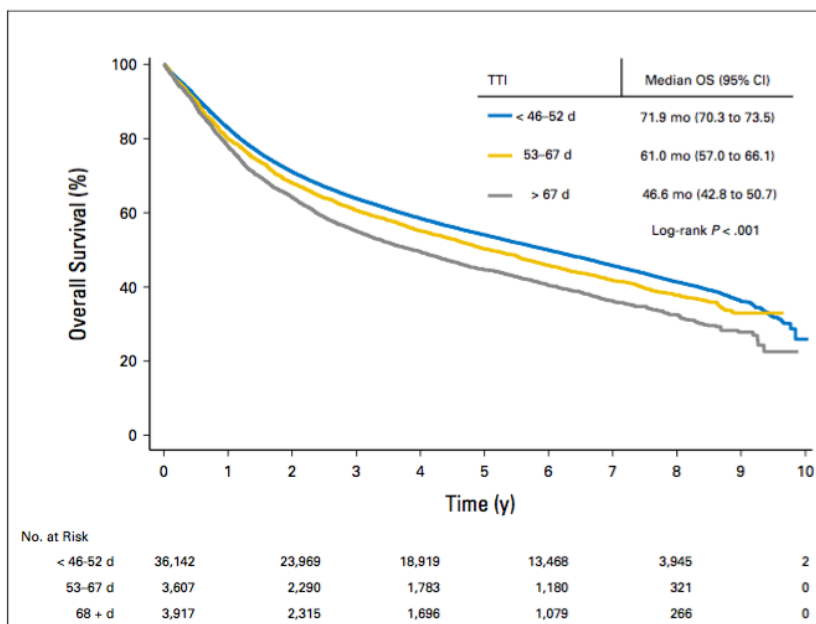
Il follow-up mediano per il gruppo in esame è di 84 mesi (range 0 – 120,5 mesi) .

Risultati:

Un TTI tra 61 e 90 giorni oppure > 91 giorni risulta essere predittivo di aumentato rischio di morte rispetto a TTI inferiore a 61 giorni. Con un algoritmo di partizione applicato alla curva di sopravvivenza, gli autori identificano un valore soglia rappresentato dal giorno 67. La mediana di OS è di 70 - 71 mesi in pazienti con TTI ≤ 67 giorni e di 44 - 49 mesi con TTI > 67 giorni (p< .001).



La simulazione dell'algoritmo per diverse volte ha permesso di individuare altri valori impattanti. In particolare l'OS mediana risulta essere di 71.9 mesi, 61 mesi e 46.6 mesi in TTI di 46-52 giorni, 53-67 giorni e > 67 giorni, rispettivamente (p= .001).



E' stato analizzato il rapporto tra TTI e diversi fattori; la significatività viene individuata per stadio di malattia, sede e modalità di trattamento. In particolare l'effetto del TTI risulta essere più impattante negli stadi iniziali (I-II vs III-IV), nei trattamenti che prevedono RT esclusiva o chirurgia (rispetto alla chemio-RT), e infine nei pazienti con carcinoma dell'orofaringe rispetto ad altre sedi.

### Commento:

Il tempo che intercorre dalla diagnosi della malattia all'inizio di un trattamento rappresenta un importante questione di salute pubblica. Nonostante ciò, le statistiche mostrano come ancora oggi alte percentuali di pazienti eseguono trattamenti salvavita anche dopo 2 mesi dalla diagnosi, come dimostrato dagli Stati Uniti e dalla Danimarca. In un ambito estremamente multidisciplinare come quello dei tumori del testa-collo, la coordinazione tra le parti è essenziale. Programmi di riduzione dei tempi di attesa permetterebbero minori tassi di progressione degli stadi iniziali, sui quali l'impatto del TTI pare sia particolarmente significativo.

Dallo studio è chiaro come tempi superiori a 52 giorni devono essere evitati per il loro impatto sicuramente dannoso sulla sopravvivenza dei pazienti con neoplasie del distretto testa-collo.

