



La radioterapia del carcinoma squamoso dell'orofaringe: sintesi delle linee guida Evidence-Based ASTRO

A cura di Angelo Errico

Special Article



Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline

David J. Sher MD, MPH ^{a,*}, David J. Adelstein MD, FACP ^b, Gopal K. Bajaj MD ^c, David M. Brizel MD ^d, Ezra E.W. Cohen MD ^e, Aditya Halthore MD ^f, Louis B. Harrison MD ^g, Charles Lu MD ^h, Benjamin J. Moeller MD ⁱ, Harry Quon MD, PhD ^j, James W. Rocco MD, PhD ^k, Erich M. Sturgis MD, MPH ^l, Roy B. Tishler MD, PhD ^m, Andy Trotti MD ^g, John Waldron MD ⁿ, Avraham Eisbruch MD ^o

Abstract

Purpose: To present evidence-based guidelines for the treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) with definitive or adjuvant radiation therapy (RT).

Methods and materials: The American Society for Radiation Oncology convened the OPSCC Guideline Panel to perform a systematic literature review investigating the following key questions: (1) When is it appropriate to add systemic therapy to definitive RT in the treatment of OPSCC? (2) When is it appropriate to deliver postoperative RT with and without systemic therapy following primary surgery for OPSCC? (3) When is it appropriate to use induction chemotherapy in the treatment of OPSCC? (4) What are the appropriate dose, fractionation, and volume regimens with and without systemic therapy in the treatment of OPSCC?

Results: Patients with stage IV and stage T3 N0-1 OPSCC treated with definitive RT should receive concurrent high-dose intermittent cisplatin. Patients receiving adjuvant RT following surgical resection for positive surgical margins or extracapsular extension should be treated with concurrent high-dose intermittent cisplatin, and individuals with these risk factors who are intolerant of cisplatin should not routinely receive adjuvant concurrent systemic therapy. Induction chemotherapy should not be routinely delivered to patients with OPSCC. For patients with stage IV and stage T3 N0-1 OPSCC ineligible for concurrent chemoradiation therapy, altered fractionation RT should be used.

Conclusion: The successful management of OPSCC requires the collaboration of radiation, medical, and surgical oncologists. When high-level data are absent for clinical decision-making, treatment recommendations should incorporate patient values and preferences to arrive at the optimal therapeutic approach.

© 2017 American Society for Radiation Oncology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

La RADIOTERAPIA nel CARCINOMA SQUAMOSO DELL'OROFARINGE: SOMMARIO delle LINEE-GUIDA ASTRO cliniche e pratiche basate sull'evidenza

Nel seguente articolo vengono analizzate le linee-guida ASTRO per il trattamento del carcinoma squamoso dell'orofaringe (OPSCC) con RT esclusiva o adiuvante prodotte da un panel di esperti sulla base delle evidenze della letteratura e riportate con la modalità delle domande chiave/risposte.

Introduzione

Le caratteristiche epidemiologiche e la prognosi del carcinoma squamoso dell'orofaringe (OPSCC) sono cambiate drammaticamente nel corso degli ultimi 30 anni ed in particolare si è assistito ad una progressiva evoluzione nelle modalità di trattamento e conseguentemente negli outcome clinici di questi pazienti.

Le presenti linee-guida riguardano principalmente il trattamento radioterapico radicale dei pazienti affetti da OPSCC in associazione o meno a terapia sistemica; nel documento sono inoltre aggiornate le indicazioni all'impiego della RT e della chemio-radioterapia adiuvante nei pazienti sottoposti ad un trattamento chirurgico primario.

È ormai accertato che sia lo stato di HPV che l'abitudine tabagica influenzino la prognosi dei pazienti affetti da OPSCC. Tuttavia, dal momento che in letteratura non ci sono allo stato attuale dati validati che dimostrino gli stessi outcome clinici in pazienti con fattori prognostici favorevoli trattati con terapie depotenziate, il panel di esperti ha deciso di fornire delle raccomandazioni di trattamento che non tengano conto della presenza o meno di tali fattori. Possibili risposte in merito potranno derivare da studi relativi all'impiego di terapie depotenziate nei pazienti non forti fumatori affetti da OPSCC HPV-positivo attualmente in corso.

Queste linee-guida sono approvate dall'ASCO e dall'ESTRO.

RISULTATI

KQ 1. Quando è appropriato associare una terapia sistemica alla RT definitiva nel trattamento dell'OPSCC?

1. In caso di malattia in stadio IVA-B?

- A. Un trattamento chemioterapico concomitante ad alte dosi con cisplatino (HDIC) dovrebbe essere prescritto nei pazienti affetti da OPSCC in stadio IVA-B candidati a RT definitiva. (Strong,HQE,100%).
- B. Un trattamento concomitante con cetuximab o carboplatino-fluorouracile dovrebbe essere prescritto in associazione alla RT definitiva nei pazienti affetti da OPSCC in stadio IVA-B non candidabili clinicamente a ricevere un trattamento standard con cisplatino ad alte dosi. (Strong,HQE,88%).
- C. Un trattamento concomitante con cisplatino settimanale può essere prescritto in associazione alla radioterapia nei pazienti affetti da OPSCC in stadio IVA-B non eleggibili clinicamente a ricevere un trattamento standard con cisplatino ad alte dosi, solo dopo un'attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente e dei limitati dati prospettici presenti in letteratura a sostegno di tale associazione. (Conditional,LQE,94%).
- D. I pazienti affetti da OPSCC in stadio IVA-B candidati a RT radicale non dovrebbero ricevere il cetuximab in combinazione al trattamento chemioterapico. (Strong,HQE,100%).

- E. I pazienti affetti da OPSCC in stadio IVA-B candidati a RT esclusiva non dovrebbero ricevere un trattamento chemioterapico intra-arterioso. (Strong, HQE, 100%).

I dati di numerosi studi randomizzati presenti in letteratura concordano nel dimostrare che il trattamento chemio-radioterapico concomitante migliori sia il controllo loco-regionale (LCR) che la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti affetti da OPSCC in stadio localmente avanzato, indipendentemente dal frazionamento radioterapico impiegato. Sebbene sia accertato che la chemioterapia concomitante aumenti significativamente le tossicità acute, questi studi non hanno invece dimostrato che il trattamento combinato (CRT) sia associato ad un aumento delle tossicità tardive, anche se queste ultime sono più difficili da valutare in maniera oggettiva.

L'unico studio randomizzato in cui è stato impiegato il Cetuximab ha dimostrato un vantaggio sia in termini di LRC che di OS con l'utilizzo di tale terapia concomitante.

Il trattamento chemioterapico concomitante a base di HDIC dovrebbe, comunque, essere preferito in questa popolazione di pazienti in considerazione del suo consolidato utilizzo in numerosi trial multi-centrici e del suo noto e prevedibile profilo di tossicità.

Sebbene il cisplatino settimanale possa rappresentare un'alternativa accettabile alla terapia ad alte dosi, le evidenze a sostegno di un beneficio in termini di sopravvivenza con il suo utilizzo sono decisamente più deboli e basate per lo più su dati estrapolati.

Lo studio randomizzato di Ghosh-Laskar, in cui è stato impiegato il cisplatino settimanale alla dose di 30 mg/m², ha mostrato un vantaggio in termini di LCR ma non di OS. È stato attualmente chiarito che questa dose è troppo bassa per ottenere un adeguato effetto radiosensibilizzante e che il cisplatino settimanale non migliora la sopravvivenza libera da recidiva né la sopravvivenza globale.

Il rationale principale per l'utilizzo del cisplatino settimanale è quello di migliorare la tolleranza al trattamento chemioterapico senza compromettere il controllo di malattia, ma in realtà gli studi a disposizione sono eterogenei sui rischi e benefici dei due regimi terapeutici. In particolare, i dati attualmente presenti in letteratura non dimostrano che il cisplatino settimanale sia effettivamente meglio tollerato rispetto ad un trattamento ad alte dosi. Sebbene la terapia ad alte dosi sia associata ad un rischio maggiore di tossicità renale e di ospedalizzazione, è stato osservato che la schedula settimanale è associata di contro ad una maggiore tossicità mucosale e a una dose totale minore di farmaco somministrata.

2. In caso di malattia in stadio III?

- F. Un trattamento chemioterapico concomitante dovrebbe essere prescritto nei pazienti affetti da OPSCC in stadio T3 N0-1 candidati a RT definitiva. (Strong, Moderate-quality evidence [MQE], 100%).
- G. Un trattamento sistemico concomitante può essere considerato nei pazienti affetti da OPSCC in stadio T1-T2 N1 candidati a RT definitiva e considerati ad alto rischio di recidiva loco-regionale, solo dopo un'attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente e delle limitate evidenze a supporto di tale indicazione. (Conditional, LQE, 100%).

Generalmente negli studi clinici randomizzati sul trattamento chemioterapico concomitante ad RT i pazienti in stadio III costituiscono solo una piccola parte della popolazione totale arruolata; pertanto questi studi risultano essere depotenziati nel dimostrare un effettivo beneficio della CRT rispetto al trattamento radioterapico esclusivo in questa specifica coorte di pazienti. Comunque, dal momento che il trattamento combinato è chiaramente associato ad un vantaggio in termini di sopravvivenza, il panel di esperti raccomanda con forza che nello stadio T3 N0-1 sia prescritta una terapia sistemica concomitante.

Per molti pazienti in stadio T1-2 N1 un trattamento radioterapico esclusivo dovrebbe essere invece sufficiente per ottenere un adeguato controllo loco-regionale.

Nell'ottava edizione del sistema TNM i pazienti affetti da OPSCC T1-2 N1, p-16 positivi, sono classificati nello stadio I in quanto considerati a prognosi eccellente. Tuttavia, in caso di malattia T1-2 N1 ad elevato rischio di recidiva loco-regionale può essere considerato un trattamento sistemico concomitante, in quanto il beneficio assoluto legato al suo utilizzo potrebbe giustificare le maggiori tossicità in questa particolare popolazione.

3. In caso di malattia in stadio I-II?

H. Un trattamento sistemico concomitante non dovrebbe essere prescritto nei pazienti affetti da OPSCC in stadio I-II candidati a RT definitiva. (Strong, LQE, 100%).

Non ci sono infatti evidenze a sostegno dell'impiego della terapia sistemica in questa popolazione a prognosi in genere favorevole.

Q 2: Quando è appropriato effettuare la RT post-operatoria associata o meno a terapia sistemica dopo trattamento chirurgico per OPSCC?

1. In presenza di margini positivi e/o estensione linfonodale extra-capsulare (ECE)?

4. Un trattamento chemioterapico concomitante ad alta dose con cisplatino dovrebbe essere prescritto in associazione al trattamento RT post-operatorio nei pazienti con margini chirurgici positivi e/o con ECE, indipendentemente dalla positività o meno per HPV o dall'estensione della malattia extra-nodale. (Strong, MQE, 100%).
5. Un trattamento concomitante con cisplatino settimanale può essere prescritto in associazione alla RT post-operatoria per i pazienti non candidabili a trattamento standard con cisplatino ad alte dosi in considerazione delle preferenze del paziente e delle evidenze limitate a sostegno di questa schedula di trattamento. (Conditional, LQE, 94%).
6. Per i pazienti ad alto rischio non candidabili a ricevere un trattamento chemio-radioterapico concomitante a base di cisplatino è possibile effettuare un trattamento radioterapico esclusivo; considerando le evidenze limitate a sostegno di trattamenti chemioterapici alternativi, l'impiego di terapie sistemiche non a base di cisplatino andrebbe sempre preceduto da un'accurata discussione con il paziente in merito ai rischi e ai non chiari benefici dell'associazione di tale terapie con il trattamento radioterapico. (Strong, MQE, 94%).
7. I pazienti trattati con RT post-operatoria non dovrebbero ricevere un trattamento chemioterapico concomitante a base di carboplatino settimanale. (Strong, MQE, 88%).
8. I pazienti trattati con RT post-operatoria non dovrebbero ricevere un trattamento con Cetuximab, sia da solo che in associazione a chemioterapia, sebbene alcuni regimi siano attualmente in fase di studio. (Strong, LQE, 94%).
9. I pazienti trattati con RT post-operatoria non dovrebbero ricevere routinariamente trattamento chemioterapico concomitante a base di docetaxel settimanale, in considerazione delle limitate evidenze a sostegno di tale associazione, sebbene alcuni regimi siano attualmente in fase di studio. (Strong, LQE, 88%).
10. I pazienti trattati con RT post-operatoria non dovrebbero ricevere un trattamento chemioterapico concomitante a base di mitomicina-C, sia da sola che in associazione a bleomicina, in considerazione delle limitate evidenze ed esperienze a sostegno di tale impiego. (Strong, MQE, 100%).
11. La chemioterapia post-operatoria non dovrebbe essere somministrata da sola o in maniera sequenziale alla RT adiuvante. (Strong, HQE, 94%).

I risultati di 2 studi randomizzati sul trattamento chemio-radioterapico post-operatorio, l'EORTC 22931 ed RTOG 9501 sono stati pubblicati contemporaneamente nel 2004. Entrambi gli studi hanno confrontato la PORT con la CRT post-operatoria, utilizzando l'HDIC concomitante, in pazienti considerati ad alto rischio per ripresa di malattia. L'OS è risultata essere statisticamente superiore nello studio EORTC 22931 mentre nel primo report dello studio RTOG l'OS presentava solo un trend positivo. Invece, ad un follow-up più lungo, lo studio RTOG non mostrava più alcun beneficio statisticamente significativo con l'aggiunta della chemioterapia. Tuttavia, ad un'analisi retrospettiva, è stato dimostrato un vantaggio in termini di LRC e DFS (con un forte trend positivo anche in termini di OS) in pazienti trattati con chemio-radioterapia che presentavano margini positivi o ECE.

Queste osservazioni hanno quindi portato a raccomandare l'associazione della chemioterapia concomitante a base di cisplatino ad alte dosi alla RT adiuvante in questi due gruppi di pazienti ad alto rischio.

Negli ultimi anni c'è stato un interesse considerevole verso l'utilizzo di schemi settimanali di somministrazione dei farmaci con dosi più basse (30-40 mg/m²/week), ipotizzando una ridotta tossicità con efficacia terapeutica sovrapponibile al regime terapeutico standard. Nonostante si sia tenuto conto del fatto che nello studio RTOG 1216 sia stato adottato uno schema settimanale, il panel non ritiene che attualmente vi siano evidenze sufficientemente forti per raccomandare il suo utilizzo al posto dell'HDIC, in quanto il regime ad alte dosi è stato analizzato in due grandi studi randomizzati prospettici di fase 3 con risultati positivi.

Sebbene sia il cetuximab che il docetaxel sembrano avere dei risultati promettenti quando impiegati in combinazione con la RT, nessuno studio prospettico o retrospettivo ha dimostrato la loro efficacia in combinazione con la PORT. In attesa dei risultati degli studi RTOG attivi in cui sono stati impiegati questi agenti, il panel quindi non raccomanda l'utilizzo del cetuximab e del docetaxel in associazione alla PORT.

Pertanto nei pazienti che presentano controindicazioni all'utilizzo del cisplatino, la RT esclusiva fornisce un vantaggio in termini di LRC ed è pertanto il trattamento di scelta raccomandato, anche quando il rischio di ripresa di malattia è alto.

2. In presenza di fattori patologici di rischio intermedio come invasione linfo-vascolare (LVI), invasione perineurale (PNI), stadio T3-T4 o linfonodi positivi?

12. I pazienti con fattori di rischio intermedio non dovrebbero ricevere routinariamente un trattamento chemioterapico concomitante in associazione alla PORT. (Strong, MQE, 88%).
13. I pazienti con fattori di rischio intermedio che sulla base dell'intervento chirurgico e/o delle caratteristiche patologiche della malattia presentano un rischio particolarmente elevato di recidiva loco-regionale possono ricevere una chemioterapia concomitante a base di cisplatino, solo dopo una attenta discussione in merito alle preferenze del paziente e alle evidenze limitate a sostegno dell'impiego della terapia sistemica in questo contesto; regimi terapeutici sistemici alternativi possono essere impiegati solo nell'ambito di trial clinici. (Conditional, LQE, 88%).
14. La PORT dovrebbe essere prescritta in caso di malattia pT3 o pT4. (Strong, LQE, 94%).
15. La PORT dovrebbe essere prescritta nei pazienti con malattia linfonodale pN2 o pN3. (Strong, LQE, 100%).
16. La PORT potrebbe essere prescritta nei pazienti con malattia linfonodale pN1 e comunque solo dopo una attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente e delle limitate evidenze circa l'outcome dopo chirurgia esclusiva in questo scenario. (Conditional, LQE, 88%).
17. La PORT potrebbe essere prescritta nei pazienti con LVI e/o PNI come unico(i) fattore(i) di rischio comunque solo dopo una attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente e delle limitate evidenze circa l'outcome dopo chirurgia esclusiva in questo scenario. (Conditional, LQE, 100%).

A causa della scarsità di studi randomizzati prospettici di confronto fra la RT adiuvante e la semplice osservazione dopo chirurgia, la maggior parte dei dati di correlazione tra presenza di fattori di rischio intermedio e recidiva loco-regionale sono retrospettivi. In particolare, studi

retrospettivi suggeriscono che il rischio di recidiva regionale è sufficientemente elevato in caso di malattia linfonodale pN2 tanto da raccomandare fortemente la RT adiuvante in questi pazienti; al contrario, i dati sulla ripresa di malattia dopo sola osservazione in caso di malattia linfonodale pN1 sono molto più variabili con percentuali comprese tra il 5 e il 20%.

È particolarmente difficile stabilire il rischio di recidiva loco-regionale in pazienti che presentano come unico fattore di rischio la PNI o la LVI, in quanto tali caratteristiche sono spesso associate ad altri fattori di rischio noti per ripresa di malattia. I dati retrospettivi, in merito alla relazione tra recidiva loco-regionale e LVI/PNI, sono alquanto eterogenei anche se è evidente una loro associazione con una malattia loco-regionale più aggressiva.

In considerazione dell'elevato rischio di morbilità e mortalità di una recidiva locale, la PORT può essere quindi impiegata anche in presenza di tali caratteristiche patologiche quali unici fattori di rischio di recidiva di malattia.

3. In assenza di fattori patologici di rischio?

18. La PORT può essere indicata in pazienti in assenza dei fattori patologici di rischio convenzionali solo qualora le evidenze cliniche e chirurgiche implicino un rischio particolarmente elevato di ripresa loco-regionale, comunque solo dopo un'attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente e dei potenziali rischi e benefici associati al trattamento radiante. (Conditional, LQE, 100%).

Ci sono dati prospettici limitati sull'outcomes dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico esclusivo per carcinoma dell'orofaringe.

Sebbene in pazienti con malattia in stadio patologico I-II, con margini chirurgici ampi, linfonodi latero-cervicali negativi e in assenza di altri fattori patologici di rischio sia indicata la semplice osservazione dopo chirurgia, qualora la procedura chirurgica o l'ampiezza dei margini suggeriscano un maggior rischio di recidiva locale, può essere considerata una terapia adiuvante. Un'attenta discussione e collaborazione fra i vari membri del team multidisciplinare è in tal caso necessaria per ottimizzare il trattamento loco-regionale.

KQ 3: Quando è appropriato l'uso della chemioterapia di induzione (IC) nel trattamento dell'OPSCC?

- A. La IC non dovrebbe essere routinariamente impiegata nei pazienti con OPSCC (Strong, HQE, 100%).

Il panel di esperti ha considerato 3 studi randomizzati pubblicati (Combination Chemotherapy and Radiation in Treating Patients With Stage III or IV Head and Neck Cancer [PARADIGM]; A Phase III Randomized Trial Of Docetaxel (D), Cisplatin (P), 5-Fluorouracil (F) (TPF) Induction Chemotherapy (IC) in Patients With N2/N3 Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) [DeCIDE]; Spanish Cooperative Group Study) in cui non è dimostrato alcun vantaggio in termini di PFS o OS con la IC seguita dalla CRT ma di contro tutti e 3 gli studi hanno evidenziato percentuali più alte di eventi avversi i grado severo. Pertanto, la IC non andrebbe impiegata routinariamente in pazienti con OPSCC.

KQ 4: Quali sono le dosi, i frazionamenti e i volumi di trattamento appropriati della radioterapia dell'OPSCC in associazione o meno a terapia sistemica?

In caso di trattamento esclusivo non-chirurgico?

- A. Una dose totale di 70 Gy in 7 settimane dovrebbe essere prescritta alla malattia macroscopica sia primitiva che linfonodale nei pazienti affetti da OPSCC in stadio III-IV

- candidati a ricevere un trattamento radioterapico definitivo standard con singola dose giornaliera. (Strong, MQE, 100%).
- B. Una dose biologicamente equivalente a circa 50 Gy a 2 Gy per frazione o leggermente più alta dovrebbe essere prescritta elettivamente alle regioni clinicamente e radiologicamente negative per presenza di malattia ma a rischio per una diffusione microscopica del tumore. (Strong, LQE, 100%).
 - C. Frazionamenti alterati dovrebbero essere impiegati in pazienti con OPSCC in stadio IV_{A-B} trattati con RT definitiva e non candidati a ricevere una terapia sistemica concomitante. (Strong, HQE, 94%).
 - D. Sia un trattamento RT accelerato che un trattamento RT iperfrazionato possono essere impiegati in pazienti affetti da OPSCC per i quali è indicata una radioterapia definitiva con frazionamenti alterati, solo dopo una attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente e delle limitate evidenze a sostegno di un particolare regime rispetto all'altro. (Conditional, HQE, 100%).
 - E. Sia un trattamento RT standard che un trattamento radioterapico con frazionamento accelerato può essere utilizzato nel trattamento dell'OPSCC in associazione a terapia sistemica concomitante, dopo una attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente e dei rischi e dei benefici di entrambi questi approcci. (Conditional, HQE, 88%).
 - F. Frazionamenti alterati dovrebbero essere impiegati in pazienti con OPSCC in stadio T₃No-1 trattati con RT definitiva e non candidati a ricevere una terapia sistemica concomitante. (Strong, MQE, 94%).
 - G. Frazionamenti alterati possono essere impiegati in pazienti con OPSCC in stadio T₁₋₂ N₁ o T₂ No candidati a RT definitiva esclusiva e considerati a rischio particolarmente elevato di recidiva loco-regionale, comunque solo dopo un'attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente e delle limitate evidenze a sostegno del loro utilizzo in questo setting di pazienti. (Conditional, LQE, 100%).

Il concetto di frazionamenti alterati (AltFX) si riferisce a quegli schemi radioterapici che differiscono dal trattamento standard convenzionale con singola dose giornaliera. La maggior parte degli studi ha dimostrato miglioramenti consistenti e significativi in termini di LRC e una tendenza verso la riduzione della mortalità globale con l'impiego di AltFX, sebbene singoli studi non siano in grado di confermare un effettivo vantaggio in termini di OS.

In considerazione delle implicazioni cliniche negative di un'eventuale ripresa loco-regionale di malattia e del potenziale guadagno in termini di sopravvivenza con l'impiego dei AltFX, il panel di esperti raccomanda il loro utilizzo nei pazienti affetti da OPSCC in stadio IV_{A-B} candidati a radioterapia esclusiva. Inoltre il panel conclude affermando che le evidenze attualmente disponibili non supportano chiaramente l'impiego di un particolare schema di AltFX rispetto ad un altro e che quindi sia un trattamento radioterapico accelerato che uno iperfrazionato possono essere prescritti. Esprimere delle indicazioni per pazienti affetti da OPSCC in stadio III è più impegnativo, in quanto la proporzione di pazienti in questo stadio di malattia all'interno degli studi clinici è generalmente inferiore al 30%. Comunque, poiché la maggior parte dei dati suggerisce fortemente che in presenza di una malattia estesa è necessario un trattamento radioterapico più intenso rispetto alla RT convenzionale esclusiva, i pazienti con malattia in stadio T₃ No-1 non candidati a ricevere un trattamento sistemico concomitante dovrebbero essere sottoposti a RT esclusiva con frazionamenti alterati.

I dati relativi alla scelta dei frazionamenti di RT da impiegare in pazienti in stadio II e III (T₁₋₂ N₁) sono ancora meno validati a causa ridotta numerosità dei pazienti in questo stadio negli studi scientifici e della significativa eterogeneità del volume di malattia. Per pazienti con malattia in stadio T₂ No e T₁₋₂ N₁ considerati ad alto rischio per ripresa locale o linfonodale di malattia, possono essere quindi impiegati AltFX ma il medico nella sua scelta deve tener conto sia del rischio di fallimento loco-regionale con un trattamento convenzionale che delle prevedibili tossicità associate ad un frazionamento alternativo.

L'alternativa terapeutica ai AltFX per le neoplasie localmente avanzate del testa-collo è rappresentata dal trattamento chemio-radioterapico concomitante, i cui benefici sono stati discussi in precedenza (KQ1).

Poiché due ampi studi randomizzati non hanno mostrato differenze significative in termini di outcome oncologici o tossicità tra un frazionamento convenzionale e uno accelerato in associazione

a 3 o 2 cicli di cisplatino o carboplatino/fluorouracile, rispettivamente, il panel di esperti conclude affermando che entrambi questi approcci possono essere considerati per pazienti affetti da carcinoma dell'orofaringe in stadio IV_{A-B} candidati a trattamento chemio-radioterapico concomitante.

L'IMRT è attualmente la tecnica più comunemente impiegata negli Stati Uniti in quanto trials randomizzati hanno dimostrato che il suo impiego è associato ad una minore incidenza di xerostomia moderata e severa rispetto alle altre tecniche radioterapiche. Sebbene esistano varie tipologie di trattamento (IMRT sequenziale, SIB) le linee guida attualmente non raccomandano l'impiego di un particolare approccio rispetto agli altri.

In caso di radioterapia adiuvante post-operatoria (PORT)?

Nell'ambito della PORT, le regioni anatomiche a più alto rischio di ripresa loco-regionale di malattia (margini chirurgici microscopicamente positivi e regioni linfonodali con estensione extra-capsulare di malattia) dovrebbero ricevere una dose totale compresa tra 60 e 66 Gy con singola dose giornaliera di 2 Gy. (Strong, MQE, 100%).

In caso di PORT non associata a terapia sistemica concomitante le regioni anatomiche a più alto rischio di ripresa di malattia (margini chirurgici microscopicamente positivi e regioni linfonodali con estensione extra-capsulare di malattia) dovrebbero ricevere una dose totale pari a 66 Gy con singola dose giornaliera di 2 Gy, sebbene ci siano dati limitati a sostegno di tale raccomandazione. (Conditional, WQE, 100%).

Il letto tumorale ed i livelli linfonodali positivi all'asportazione chirurgica dovrebbero ricevere una dose totale pari ad almeno 60 Gy con singola dose giornaliera di 2 Gy, in assenza di margini positivi ed estensione linfonodale extra-capsulare. (Strong, MQE, 100%).

Il ridotto volume di dati randomizzati presente in letteratura suggerisce un miglioramento del LRC con dosi superiori a 57,6 Gy in pazienti con margini positivi e/o ECE.

I 3 studi randomizzati sulla PORT accelerata forniscono risultati discordanti in termini di LRC; tutti e tre però concordano nel dimostrare che non vi è alcun vantaggio in termini di OS con un trattamento intensificato il quale è risultato essere inoltre associato ad un marcato aumento della tossicità mucosale. Pertanto il panel di esperti raccomanda con forza che i pazienti candidati a ricevere un trattamento radioterapico adiuvante per margini positivi e/o ECE siano trattati utilizzando dosi giornaliere convenzionali pari a 2 Gy con dosi totali comprese tra 60 e 66 Gy.

Attualmente non ci sono dati sufficienti per stabilire in maniera definitiva se una dose escalation oltre i 60 Gy fornisca un reale vantaggio clinico nei pazienti con malattia ad alto rischio, sebbene nei principali trials clinici sulla RT post-operatoria le regioni ad alto rischio siano state irradiate con dosi comprese tra 60 e 66 Gy. Pertanto il panel di esperti raccomanda in maniera condizionale che per i pazienti con margini positivi e/o ECE candidati a PORT esclusiva le regioni a più alto rischio di recidiva ricevano una dose pari a 66 Gy a 2 Gy per frazione nonostante la mancanza di dati conclusivi in merito.

Le evidenze in merito alla dose e agli schemi di frazionamento nel setting di pazienti con margini negativi e senza ECE sono ugualmente alquanto scarse. Lo studio di Peters non ha dimostrato alcun vantaggio con dosi di 63 Gy versus 57,6 Gy in questa popolazione ma di contro la tossicità di grado 3-4 è risultata essere più alta nei pazienti trattati con la dose più elevata. Il panel di esperti ritiene che la dose di 57,6 Gy a 1,8 Gy per frazione sia più o meno equivalente a quella di 56 Gy a 2 Gy per frazione. In considerazione comunque dei pochi dati che mostrano outcome favorevoli in termini di controllo a lungo termine con dosi di 56 Gy e del fatto che la dose somministrata alle stazioni coinvolte utilizzando campi laterali opposti era probabilmente più alta della dose nominale, il panel di esperti raccomanda con forza di prescrivere una dose totale pari a 60 Gy sul letto tumorale e sui livelli linfonodali coinvolti anche in assenza di margini positivi e di ECE.

Nel caso di carcinoma tonsillare in stadio T iniziale?

K. Un trattamento radioterapico ipsilaterale dovrebbe essere indicato nei pazienti con una neoplasia della tonsilla in stadio T₁-T₂ N₀-N₁ ben lateralizzata (confinata alla fossa tonsillare). (Strong, MQE, 88%).

L. Un trattamento radioterapico ipsilaterale potrebbe essere indicato nei pazienti con una neoplasia della tonsilla in stadio T1-T2 No-N2a lateralizzata (con estensione al palato molle < a 1 cm ma senza coinvolgimento della base della lingua) in assenza di evidenza clinica o radiologica di estensione extracapsulare e comunque solo dopo un'attenta discussione che tenga conto delle preferenze del paziente, dei benefici di un trattamento unilaterale, della possibilità di ripresa di malattia a livello dei linfonodi controlaterali e delle possibili conseguenti terapie di salvataggio. (Conditional, LQE, 100%).

Un numero significativo di dati, quasi tutti retrospettivi, supporta l'utilizzo della RT ipsilaterale nelle neoplasie tonsillari con limitata malattia linfonodale e senza coinvolgimento del palato molle o della lingua in quanto tale trattamento si è dimostrato molto efficace e raramente associato a recidive controlaterali.

Pertanto, data la ridotta tossicità acuta e tardiva, il panel di esperti raccomanda con forza un trattamento unilaterale in questi casi.

Ci sono invece esperienze cliniche favorevoli ma numericamente limitate a conferma dei bassi tassi di recidiva nel collo controlaterale in caso di malattia T1/T2 con minimo coinvolgimento del palato molle e/o malattia linfonodale N2a. Le evidenze di letteratura attuali permettono, comunque, di considerare valida l'opzione del trattamento radiante ipsilaterale in questa popolazione, a condizione che il paziente venga ampiamente informato dei benefici in termini di qualità di vita ma anche del rischio non quantificabile di recidiva controlaterale con tale approccio.

Poiché i dati che mostrano un basso rischio di ripresa controlaterale di malattia in caso di malattia linfonodale N2b a basso volume sono pochi e frammentari, in questi casi non è raccomandato l'impiego della radioterapia unilaterale ma resta mandatoria l'irradiazione profilattica bilaterale delle stazioni di drenaggio del collo.

References:

1. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35.
2. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK, eds. *AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook.* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2012.
3. Blanchard P, Hill C, Guihenneuc-Jouyaux C, Baey C, Bourhis J, Pignon JP. Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:985-992.
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-28.
5. Ghosh-Laskar S, Kalyani N, Gupta T, et al. Conventional radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of head and neck: Results of a prospective randomized trial. *Head Neck.* 2016;38:202-207.
6. Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:719-725.
7. Driessen CM, Uijen MJ, van der Graaf WT, et al. Degree of nephrotoxicity after intermediate- or high-dose cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2016;38(suppl 1):E1575-E1581.
8. Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol.* 2012;48:266-271.
9. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-1952.
10. 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.* 2004;350:1937-1944.

11. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent Practical Radiation Oncology: Month 2017 Oropharyngeal cancer guideline 7 postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27:843-850.
12. Sinha P, Lewis Jr JS, Piccirillo JF, Kallogjeri D, Haughey BH. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2012;118: 3519-3530.
13. Radiation Therapy Oncology Group. Radiation Therapy With Cisplatin, Docetaxel, or Cetuximab After Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Squamous Cell Head and Neck Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810913>. Accessed November 1, 2016.
14. Bastit L, Blot E, Debourdeau P, Menard J, Bastit P, Le Fur R. Influence of the delay of adjuvant postoperative radiation therapy on relapse and survival in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:139-146.
15. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer*. 2005;104:1408-1417.
16. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: A review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:180-187.
17. Jackel MC, Ambrosch P, Christiansen H, Martin A, Steiner W. Value of postoperative radiotherapy in patients with pathologic N1 neck disease. *Head Neck*. 2008;30:875-882.
18. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:257-264.
19. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:216-225.
20. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2735-2743.
21. Xiao C, Hanlon A, Zhang Q, et al. Risk factors for clinician-reported symptom clusters in patients with advanced head and neck cancer in a phase 3 randomized clinical trial: RTOG 0129. *Cancer*. 2014;120: 848-854.
22. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:145-153.
23. Boero IJ, Paravati AJ, Xu B, et al. Importance of radiation oncologist experience among patients with head-and-neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:684-690.
24. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:127-136.
25. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: First report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26: 3-11.
26. Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: Results of a multicenter phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:762-771.
27. Suwinski R, Bankowska-Wozniak M, Majewski W, et al. Randomized clinical trial on 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2008;87: 155-163.
28. O'Sullivan B, Warde P, Grice B, et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:332-343.

29. Chronowski GM, Garden AS, Morrison WH, et al. Unilateral radiotherapy for the treatment of tonsil cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:204-209.
30. Al-Mamgani A, van Rooij P, Fransen D, Levendag P. Unilateral neck irradiation for well-lateralized oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2013;106:69-73.