

Report finale di un Trial Prospettico Randomizzato per valutare la relazione fra la dose e i gruppi di rischio patologico nei pazienti affetti da carcinoma del distretto testa e collo sottoposti a Radioterapia Post-Operatoria a cura di Emanuela Olmetto



International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

www.redjournal.org

Clinical Investigation

Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer



David I. Rosenthal, MD,* Abdallah S.R. Mohamed, MD, MSc,*[†]
Adam S. Garden, MD,* William H. Morrison, MD,*
Adel K. El-Naggar, MD,[‡] Mona Kamal, MD, PhD,*[§]
Randal S. Weber, MD,^{||} Clifton D. Fuller, MD, PhD,*
and Lester J. Peters, MD[¶]

Molti studi hanno confermato che la radioterapia postoperatoria (PORT) nei tumori del distretto testa-collo (HNSCC) può aumentare il controllo locale di malattia e probabilmente anche la sopravvivenza.

L'MD Anderson Cancer center dell'università della Florida ha pubblicato nel 1993 uno studio prospettico randomizzato per valutare la dose ottimale da utilizzare nel setting post-operatorio dei paziente affetti da HNSCC. Gli autori raccomandavano una dose di 57.6Gy per i pazienti a rischio intermedio e di 63 Gy per i pazienti ad alto rischio.

Il presente report analizza il follow up a 20 anni del data set originale.

Nel disegno originale dello studio i pazienti venivano stratificati in 3 classi di rischio:

- Gruppo a basso rischio che riceveva una dose di 57.6 Gz in 32 frx
- Gruppo a rischio Intermedio che riceveva una dose di 63 Gy in 35 frx
- Gruppo ad alto rischio che riceveva una dose di 68.4 Gy in 38 frx

I parametri utilizzati nella stratificazione del rischio erano lo stadio; i margini; l'invasione vascolo-nervosa; il numero di linfonodi positivi; il numero delle stazioni linfonodali coinvolte; la dimensione dei linfonodi e l'estensione extra capsulare; infine l'invasione diretta delle strutture adiacenti come ad esempio i muscoli.

Report finale di un Trial Prospettico Randomizzato per valutare la relazione fra la dose e i gruppi di rischio patologico nei pazienti affetti da carcinoma del distretto testa e collo sottoposti a Radioterapia Post-Operatoria a cura di Emanuela Olmetto

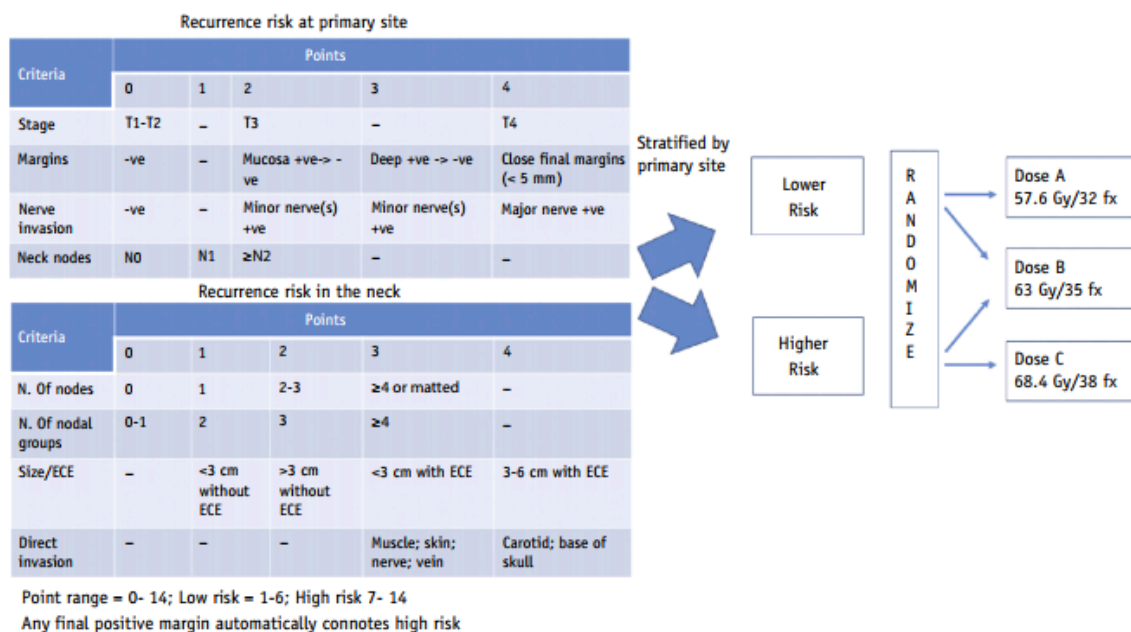


Fig. 1. Risk scoring criteria for primary site and neck. Patients' primary sites and involved necks were independently assigned to higher- or lower-risk categories based on the cumulative point score representing lower versus higher risk of recurrence and then randomized to different dose levels. *Abbreviations:* ECE = extracapsular extension; fx = fractions.

Dal 1983 al 1991 301 pazienti affetti da HNSCC nelle sottosedie di cavità orale, orofaringe, ipofaringe, laringe e metastasi latero-cervicali da primitivo ignoto, sono stati arruolati. Di questi 264 sono stati inclusi nell'analisi dei dati.

L'attuale CSS (cancerspecificsurvival) a 5 e 10 anni è del 48% e 46% rispettivamente. Il LRC (loco regionalcontrol) a 5 anni è del 67%. L'85% delle recidive è avvenuta nei primi 2 anni di follow up.

Tossicità tardiva severa di grado 3 e 4 secondo criteri RTOG si è verificata in 30 pazienti (11%).

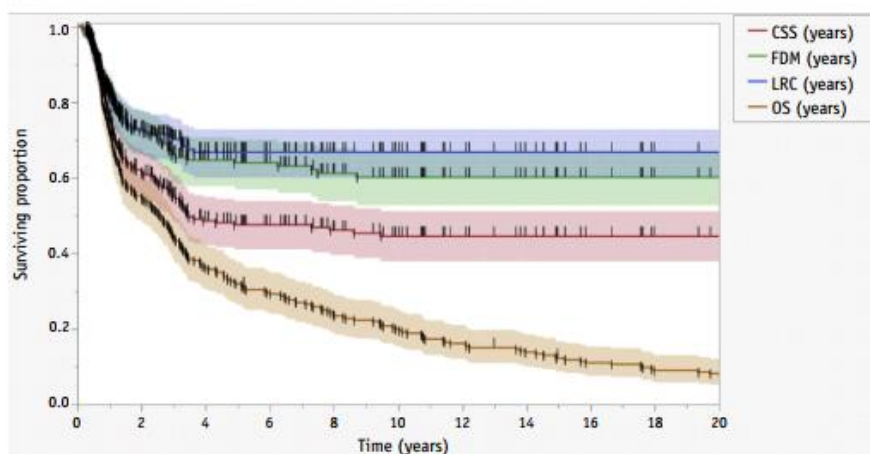


Fig. 2. Kaplan-Meier curves calculated for all patients (N=264), showing locoregional control (LRC), freedom from distant metastasis (FDM), cancer-specific survival (CSS), and overall survival (OS). Short vertical lines represent censored data, and shaded colors represent 95% confidence intervals.

Report finale di un Trial Prospettico Randomizzato per valutare la relazione fra la dose e i gruppi di rischio patologico nei pazienti affetti da carcinoma del distretto testa e collo sottoposti a Radioterapia Post-Operatoria a cura di Emanuela Olmetto

All'analisi multivariata si è evidenziato che:

- Il LRC correla in modo statisticamente significativo con la razza caucasica, i margini negativi e il TPT (treatment package time) < 85 giorni
- Il DC (distant control) correla in modo statisticamente significativo con il basso numero di stazioni linfonodali coinvolte
- La CSS correla in modo statisticamente significativo con razza caucasica, margini negativi e TPT < 85 giorni
- L' OS correla in modo statisticamente significativo con età < 57 anni, margini negativi, assenza di EEC e TPT < 85 giorni.

Table 2 Univariate and multivariate analyses of OS

Characteristics	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age				
≥57 y	1		1	
<57 y	0.6 (0.4-0.7)	.0001*	0.5 (0.4-0.7)	<.0001*
Sex				
Male	1		-	
Female	0.96 (0.7-1.3)	.790	-	
Race				
White	1		-	
Other	1.1 (0.8-1.5)	.495	-	
Site				
Oropharynx	1		1	
Oral cavity	1.1 (0.8-1.6)		1.1 (0.8-1.6)	
Larynx	0.97 (0.7-1.4)		0.9 (0.6-1.4)	
Hypopharynx	1.5 (1-2.3)	.069	1.1 (0.8-1.8)	.410
T category				
T1-T2	1		-	
T3-T4	1.0 (0.8-1.4)	.798	-	
N category				
N1-N3	1		1	
N0	0.7 (0.6-0.96)	.024*	0.91 (0.7-1.2)	.463
ECE				
Positive	1		1	
Negative	0.6 (0.5-0.8)	.0002*	0.9 (0.6-1.2)	.026*
Margins status				
Positive	1		1	
Other	0.5 (0.4-0.8)	.007*	0.5 (0.3-0.85)	.011*
Nerve invasion				
Negative	1		1	
Other	1.2 (0.9-1.6)	.213	1.2 (0.8-1.6)	.385
No. of positive nodes				
≥2	1		1	
0-1	0.5 (0.4-0.7)	<.0001*	0.7 (1.3-3.6)	.098
No. of nodal groups				
≥2	1		1	
0-1	0.5 (0.4-0.7)	<.0001*	0.8 (0.5-1.3)	.391
Direct invasion				
Yes	1		1	
No	0.8 (0.6-1.1)	.0842	1.0 (0.7-1.6)	.655
Primary RT BED				
Continuous		.0911		.757
Neck RT BED				
Continuous		<.0001*		.097
Package time				
≥85 d	1		1	
<85 d	0.6 (0.5-0.8)	.0003*	0.7 (0.5-0.9)	.003*

Abbreviations: BED = biologically effective dose; CI = confidence interval; ECE = extracapsular extension; HR = hazard ratio; OS = overall survival; RT = radiation therapy.

* Statistically significant.

Report finale di un Trial Prospettico Randomizzato per valutare la relazione fra la dose e i gruppi di rischio patologico nei pazienti affetti da carcinoma del distretto testa e collo sottoposti a Radioterapia Post-Operatoria a cura di Emanuela Olmetto

E' stata inoltre condotta un'analisi sull'impatto del TPT sui diversi gruppi di rischio. Se si dicotomizza il parametro TPT in $>$ e $<$ gli 85 giorni, il dato assume rilevanza statistica soprattutto nel gruppo a basso rischio.

Conclusioni

Il presente studio, che ha analizzato il follow up a 20 anni di pazienti affetti da HNSCC sottoposti a radioterapia post-operatoria, ha confermato l'importanza di effettuare il trattamento radioterapico in tempi contenuti. Il TPT, che rappresenta il tempo intercorso dall'intervento al completamento della radioterapia risulta infatti correlato a un miglior LRC solo quando $<$ 85 giorni.