

Review

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Approach to oligometastatic disease in head and neck cancer, on behalf of the GORTEC

Xu Shan Sun¹, Cécile Michel², Emmanuel Babin³, Dominique De Raucourt⁴, Adeline Péchery¹, Elisabeta Gherga¹, Bernard Géry⁵, Carmen Florescu⁵, Jean Bourhis⁶ & Juliette Thariat^{*,5}

¹CH Belfort-Montbéliard, Department of Radiation Therapy, Boulevard du Maréchal Juin, 25209 Montbéliard, France

²GORTEC, Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France

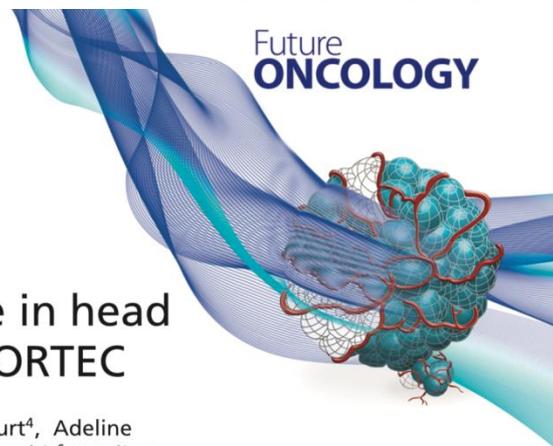
³CHU – Normandie Université, Department of Head & Neck Surgery, 14000 Caen, France

⁴Center François Baclesse – Normandie Université, Department of Head & Neck Surgery, 3 Avenue Général Harris, 14000 Caen, France

⁵Center François Baclesse – Normandie Université, Department of Radiation Therapy, 3 Avenue Général Harris, 14000 Caen, France

⁶CHUV, Lausanne, Department of Radio-oncology, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne, Switzerland

* Author for correspondence: Tel.: +33 231 455 020; Fax: +33 231 455 069; jthariat@gmail.com



A cura di Polina Vasilyeva

Abstract

La mediana di sopravvivenza per i pazienti con recidiva/metastasi di tumori squamocellulari del distretto testa-collo (HNSCC) è di circa 10 mesi dopo trattamento sistemico di prima linea. In questo articolo si definiscono gli approcci recenti di una popolazione di pazienti oligometastatici HNSCC, attraverso l'analisi di pubblicazioni pubblicate nel periodo 1995-2017. I tassi di sopravvivenza a cinque anni sono di oltre il 20% in pazienti selezionati sottoposti a trattamenti delle metastasi attraverso chirurgia o radioterapia stereotassica. I pazienti HNSCC HPV positivi hanno metastasi più disseminate ma rispondono meglio alle terapie ablative. In considerazione del crescente interesse della malattia oligometastatica anche nei pazienti affetti da SCCHN e la conseguente diffusione dei trattamenti ablativi sulle oligometastasi bisognerà revisionare le strategie di follow-up per valutare precocemente le lesioni secondarie, attraverso per esempio l'identificazione di biomarcatori non invasivi, così come la valutazione e le correzioni degli errori negli studi correnti e nei trials clinici randomizzati.

Il tumore squamocellulare del distretto testa collo (HNSCC) è il sesto tumore maligno più diffuso al mondo con circa 450.000 casi/anno e si stima che dal 5-47% (media 15%) dei pazienti avranno metastasi durante il corso della loro malattia [1-5], mentre la progressione locoregionale rimane la prima causa di morte negli HNSCC. Evitare la tossicità della polichemioterapia dei nuovi farmaci nei pazienti agli ultimi mesi di vita è importante ed inoltre può essere vantaggioso dal punto di vista del costo sociale.

La malattia metastatica comprende forme disseminate e forme oligometastatiche, quest'ultime secondo la descrizione di Hellman e Weichselbaum del 1995 rappresenterebbero uno stadio intermedio tra la malattia localmente/locoregionalmente confinata trattabile con terapia locoregionale e la malattia disseminata aggredivibile solo con terapia sistemica.[7,8]

Il beneficio relativo al trattamento mirato sulle metastasi è certo, a causa delle stime spesso imprecise desumibili dagli studi disponibili ed a causa di errori di selezione della popolazione in studio. Inoltre, la maggior parte degli studi e dei trials clinici hanno fallito nel valutare la recidiva locoregionale separatamente dalle metastasi a distanza [9,10]. D'altronde dobbiamo considerare che grazie all'aumento dei tassi di controllo locale di malattia, più pazienti proporzionalmente potranno morire per metastasi[9], in più il concetto di oligometastasi è rilevante negli HNSCC, da un lato per la fragilità dei pazienti e dall'altro per i progressi delle modalità di diagnostica per immagini e delle procedure ablativie mini-invasive [11]. In maniera simile ad altri tumori, stiamo assistendo ad un cambio di paradigma dove lo stadio oligometastatico può essere trattato in maniera più curativa rispetto al trattamento sistemico esclusivo che si prefigge solo uno scopo di palliazione[12]. Gli avanzamenti nella chirurgia mini-invasiva e della radioterapia ipofrazionata stereotassica hanno aperto una strada al trattamento delle metastasi in maniera più sicura, ben tollerata e con un rapporto costo/efficacia relativamente basso. Sebbene il beneficio in termini di sopravvivenza rimanga da essere dimostrato, evitare gli effetti collaterali dei trattamenti sistemici con terapie ablativie delle metastasi è un sostanziale progresso. Questa review discute i cambiamenti concettuali e le opportunità nei pazienti HNSCC oligometastatici (figura 1).

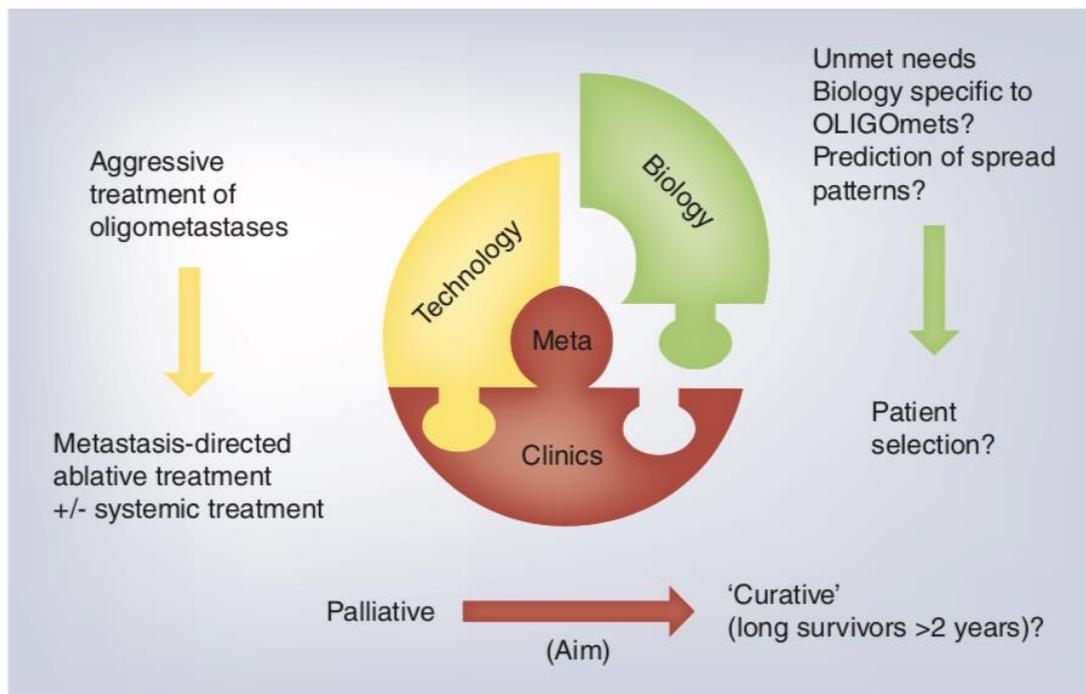


Figure 1. Change of paradigm in treatments of oligometastatic disease.

Materiali e Metodi

Gli articoli sono stati selezionati dalla letteratura francese ed inglese di Medline (1995–2017), sulla base delle seguenti parole chiave: head and neck/ metastases/ metastasis/ oligometastatic/ isolated/ solitary/ local treatment/ ablative treatment/ surgery/ metastasectomy/ radiofrequency ablation/ radiation therapy/ stereotactic ed analizzati in ordine di rilevanza.

Diagnosi della malattia metastatica

La definizione di malattia metastatica si è evoluta con gli avanzamenti dell'imaging e delle terapie mini-invasive, nonostante ciò il follow-up radiologico dopo il trattamento curativo della malattia loco-regionale è ancora controverso. Le metastasi polmonari sono le più frequenti negli HNSCC,

costituendo circa i due terzi delle metastasi a distanza. Spesso sono asintomatiche e solo quando diventano disseminate e/o invasive determinano la comparsa di sintomi come la dispnea, tosse e/o dolore. Di conseguenza, le lesioni vengono diagnosticate tardivamente ad uno stadio dove nessun trattamento può essere effettuato. Queste metastasi potrebbero essere facilmente individuate usando una TC spirale con ricostruzioni maximum intensity projection (MIP), anche senza mezzo di contrasto. Diversi programmi di ricerca clinica, come ad esempio l'iniziativa francese 'Depistorl', hanno cercato di rispondere alla richiesta di un imaging sistematico nella diagnosi precoce delle recidive/metastasi per anticipare una possibile terapia. Questi studi rappresentano uno step preliminare importante per valutare i potenziali benefici di un intervento precoce sulle metastasi per la sopravvivenza globale. Altri approcci includono la diagnosi delle recidive usando applicazioni web 'patient-based' su sintomi auto-riportati. Una verifica teorica è stata riportata nei pazienti con tumore polmonare [23].

Negli HNSCC altri siti metastatici includono le ossa (22%), il fegato (10%), la pelle, il mediastino e il midollo osseo. Mentre queste sono più facilmente sintomatiche rispetto alle metastasi polmonari, una diagnosi precoce deve portare ad un intervento più aggressivo.

La diagnosi di uno stato oligometastatico dovrebbe essere confermata con una PET/TC. Una recente metanalisi di 23 pubblicazioni ha mostrato performance eccellenti di PET/TC a 12 mesi nella diagnosi di metastasi in HNSCC in seguito ad un trattamento loco-regionale [24]. La sensibilità e specificità nel follow-up PET/TC per la diagnosi delle recidive tra 4 e 12 mesi dopo trattamento erano di 0.95 e 0.78 e dopo 12 mesi, 0.92 e 0.91. L'accuratezza della fluorodesossiglucosio (FDG) PET/TC nella diagnosi delle recidive era più alta di quella della sola TC in pazienti asintomatici. Le biopsie delle metastasi polmonari possono essere raccomandate nel caso l'imaging propenda per tumore primitivo polmonare piuttosto che per metastasi da tumore del testa-collo. Le metastasi polmonari appaiono come lesioni nodulari, mentre i tumori primitivi polmonari appaiono come masse spiculate alla TC. Recenti dati di biologia molecolare (mutazioni EGFR, ALK ad esempio) potrebbero essere presi in considerazione nella pratica clinica routinaria in futuro per discriminare le due entità.

Definizioni di malattia oligometastatica

La malattia oligometastatica è un concetto in divenire, definito non solo dal carico fenotipico metastatico, ma anche dalla possibilità di eseguire trattamenti metastasi-diretti. Il concetto di oligometastasi comprende varie condizioni come un basso carico metastatico, relativa bassa rapidità di progressione ed organo-tropismo, con poche lesioni in uno o in un numero limitato di organi. Il numero di localizzazioni può variare tra 1 e 10 lesioni sincrone. Sembra ci sia una relativa concordanza nel definire oligometastasi le lesioni sincrone presenti in un numero inferiore a 5. In questi casi, lo scopo terapeutico può essere quello di trattare tutte le oligometastasi con intento ablativo. Questo non esclude la possibilità che successivamente lesioni metacrone possano essere trattate di nuovo, con trattamenti seriali metastasi-diretti in caso di oligometastasi recidivanti. L'oligo-recidiva è definita come presenza di oligometastasi metacrone con un tumore primitivo controllato. In modo simile, come per le oligometastasi definite dal loro numero limitato, lo scopo dei trattamenti delle lesioni oligo-recidive dovrebbe essere quello di eradicare tutti i siti di malattia.

L'oligoconsolidamento è un concetto relativamente nuovo dove l'obiettivo è quello di una risposta parziale con un minor residuo di malattia metastatica dopo chemioterapia e/o un trattamento sistemico. Si evince dai molti lavori pubblicati che trattamenti metastasi-diretti possono eradicare la malattia metastatica. Questo concetto può permetterci di selezionare una popolazione favorevole ai trattamenti antineoplastici.

Un concetto più recente è l'oligo-progressione, con questo termine si indicano pazienti plurimetastatici, in cui si ha un numero limitato di lesioni in progressione (≤ 5) mentre le altre sono controllate dalla terapia sistemica.

In questa situazione, l'obiettivo è quello utilizzare per una linea di chemioterapia il più a lungo possibile, evitando di passare alla linea successiva per poterla sfruttare al meglio quando la progressione sarà franca.

Un concetto introdotto molto recentemente è quello di “aree dominanti di progressione” che corrispondono a quelle aree in cui i pazienti progrediscono in corso di trattamento sistemico. Alcune di queste possono progredire rapidamente e diventare sintomatiche in breve tempo [25]. In questi casi, un trattamento radioterapico in concomitanza potrebbe comportare importanti tossicità. Il timing sequenziale o concomitante è determinato da un algoritmo risk-based, che integra il rischio di progressione al di fuori dei siti d’irradiazione nel caso in cui un trattamento sistemico debba essere interrotto.

Oligometastasi e malattia sistemica occulta

Il fenotipo oligometastatico è una condizione clinica temporanea in cui si ha un numero limitato di metastasi. I maggiori progressi degli ultimi decenni sono stati fatti nel campo delle biopsie liquide, procedure non invasive che permettono di diagnosticare precocemente metastasi circolanti e di campionare in maniera seriale le malattie sistemiche occulte [26]. Il DNA cellulare libero circolante (cfDNA) ed il DNA tumorale circolante (ctDNA) che è possibile ricercare attraverso la biopsia liquida è derivato da masse tumorali necrotiche, cellule di sfaldamento, cellule tumorali lisate (CTCs) e tessuti infiammatori. Il ctDNA può essere trovato nel 75% dei pazienti con malattia metastatica avanzata ma non negli HNSCC con malattia locale [27]. L’importanza di quantificare il carico metastatico, oltre che le metastasi visibili, rimane ancora argomento di ricerca [28]. Il ctDNA può essere usato inoltre per identificare mutazioni, in strategie combinate sistemiche-locali. Le CTCs sono precursori metastatici trovati nel flusso sanguigno dei pazienti con tumore metastatico, si possono ritrovare come cellule isolate, o meno comunemente in clusters. Sono convogliate nella vascolarizzazione da lesioni primarie, talvolta anche da lesioni a distanza. L’importanza della diagnosi microscopica nel predire la successiva malattia macroscopica è incerta, in quanto il prodotto metastatico di CTCs è del 2%. Alcuni studi suggeriscono che le CTCs hanno correlazioni cliniche con la sopravvivenza e la risposta alla terapia [30,31]. Studi preliminari [32] mostrano come le biopsie liquide possano essere usate per guidare il trattamento negli HNSCC. Se le biopsie liquide siano predittive di una successiva evoluzione da malattia oligometastatica verso poli-, e se le cellule dormienti possano essere bersaglio di terapie sistemiche, è ancora sconosciuto.

Cambiamenti nell’epidemiologia della malattia papilloma virus-legata corrispondenti a profili metastatici

L’incidenza di metastasi a distanza è influenzata dalla sede del tumore primitivo, dallo stadio T e N iniziale e dalla presenza o assenza di controllo regionale sovraclaveare. L’epidemiologia dei tumori del testa-collo in Europa e Usa è cambiata nelle decadi recenti con un aumento dei tumori oro-faringei HPV-legati [33]. Mentre i tumori HPV(+) orofaringei hanno un controllo locoregionale più alto ed una prognosi migliore rispetto agli HPV(-) HNSCC, il fallimento negli HPV(+) è principalmente attribuibile alle metastasi a distanza [34]. Questo è specialmente vero nei pazienti N2c HPV(+) come nei pazienti T1-3 N0-2a e meno nei sottogruppi N2b, i quali hanno un minimo rischio di metastasi a distanza indipendente dall’approccio terapeutico [35]. In più, il corso naturale delle metastasi a distanza da tumori orofaringei HPV(+) sembra differire rispetto a quelli HPV(-). L’intervallo libero da malattia, dal trattamento iniziale alle comparsa di metastasi a distanza, sembra essere maggiore nei pazienti HPV(+) che nei pazienti HPV(-)[36]. E ancora, lunghe sopravvivenze sono riportate nei pazienti HPV(+) con metastasi a distanza diagnosticate, oltre due anni dopo trattamento locoregionale [37,38], tuttavia sono riportati risultati contraddittori in letteratura [11]. Le metastasi a distanza da tumori dell’orofaringe HPV(+) esibiscono un fenotipo polimetastatico simile ai pazienti con tumori HPV(-) [34,39]. I pazienti HPV(+) spesso hanno metastasi che coinvolgono più organi (> di 3) e siti non tradizionali, oltre al polmone [37,38]. Di questi, alcuni hanno andamento esplosivo con numero > di 10 di metastasi in un organo, in un periodo inferiore a tre mesi. Lo studio di McBride et al. ha mostrato una maggioranza di tumori metastatici orofaringei HPV(+) con metastasi limitate ad un singolo organo.

Dall'analisi di 181 pazienti con status p16(-) sconosciuto arruolati in trials RTOG sono emersi pattern metastatici differenti.

Rispetto alla sopravvivenza i pazienti con HNSCC, p16(-) o (+) avevano un tasso del 45% di progressione metastatica a distanza. Il tasso di sopravvivenza a due anni dopo comparsa di metastasi a distanza era del 54.6% per i pazienti p16+ contro il 27.6% per i p16-. Nell'esperienza di Sinha et al. Su 66 pazienti è riportato un tasso di sopravvivenza a tre anni dopo trattamento curativo del 40% per pazienti HPV (+), rispetto a pazienti HPV (-) che avevano percentuale molto alta di decessi poco dopo la diagnosi di metastasi a distanza. È interessante notare come i pazienti con oligometastasi confinate al polmone e/o al fegato abbiano una sopravvivenza più lunga dopo la terapia a distanza [11,36,40]. Cinque pazienti su sei HPV (+) con oligometastasi polmonari erano ancora vivi, con malattia stabile, a due anni dal trattamento di salvataggio per metastasi a distanza (chemioterapia palliativa [tre], resezione chirurgica [uno], radioterapia palliativa [uno]) [36]. Complessivamente, diverse analisi retrospettive convergono su un tasso di sopravvivenza aumentata in pazienti con tumore oro-faringeo HPV (+) rispetto a pazienti HPV(-).

Influenza del sito primario sulle metastasi

Dati recenti suggeriscono come il sito primario HNSCC influenzi l'incidenza delle metastasi a distanza e gli outcomes clinici. Le neoplasie ad origine dall'ipofaringe e dal piano sopraglottico hanno la incidenza più alta di metastasi a distanza. Gravello et al. recentemente hanno mostrato come i pazienti con tumori della cavità orale abbiano una prognosi peggiore tra i pazienti metastatici HNSCC [41]. Inoltre, Leeman et al. hanno dimostrato che pazienti con tumore del cavo orale mostravano un pattern di fallimento al trattamento unici, ed outcomes particolarmente scarsi dopo sviluppo delle metastasi, con una mediana di sopravvivenza di 3.9 mesi [42]. Se questi siti abbiano o meno una differente propensione a sviluppare oligometastasi dovrebbe essere oggetto di ulteriori indagini.

Standard nella cura dei pazienti metastatici e oligometastatici con tumori del distretto testa-collo

Il protocollo standard per pazienti metastatici HNSCC prevede cisplatino-5FU-cetuximab con cetuximab di mantenimento fino alla progressione, con un aumento della sopravvivenza globale da 7.4 a 10.1 mesi nel trial Extreme [43]. Questo beneficio in termini di sopravvivenza rappresenta l'avanzamento più significativo nel trattamento della malattia in questo scenario negli ultimi trent'anni [44]. Seconde linee consistono in docetaxel settimanale, paclitaxel, methotrexate o cetuximab. Tossicità frequenti sono l'insufficienza renale con cisplatino, astenia, malnutrizione, anemia e neutropenia. Trattamenti sistemici possono non essere ottimali in pazienti con malattia metastatica limitata se i trattamenti locali metastasi-diretti sono possibili. Una chemioterapia de-intensificata in associazione ad immunoterapia possono diventare il nuovo standard in questo scenario nei prossimi anni.

Eccetto alcune metastasi da carcinoma adenoido-cistico, le metastasi da HNSCC non necessariamente sono indolenti. Sfortunatamente i fattori predittivi sono deficitari nel determinare se i pazienti stanno sviluppando una malattia disseminata che richieda trattamenti sistemici, o se possano avere una progressione lenta a malattia oligometastatica, elegibile quindi ad un trattamento metastasi-diretto (seriale) [9,45,46]. Finora sono state pubblicate delle serie di dati con metastasi da HNSCC che hanno incluso istologie miste e siti tumorali differenti senza dare importanza allo status HPV, altre analisi saranno necessarie per stimare il rispettivo impatto delle chemioterapie e dei trattamenti locali ablativi.

La resezione chirurgica di metastasi polmonari ed epatiche può rappresentare un approccio curativo con la possibilità di prolungare la sopravvivenza. Nei pazienti sottoposti a resezione di una metastasi polmonare si può avere una sopravvivenza a 5 anni fino al 59 % [20], un tasso simile alla malattia non metastatica. Un follow-up attento garantisce di evitare il rischio di perdere l'opportunità di una terapia locale nel caso avvenga la progressione.

Nuove terapie locali ablativo possono permettere trattamenti curativi delle lesioni oligometastatiche sia da sole che in combinazione alla terapia sistemica. Un trattamento sistemico può essere rimandato nel caso l'interessamento metastatico sia limitato o nei pazienti con PS non ottimale. Ulteriori studi prospettici possono fornire linee guida in questo campo. Stadi metastatici limitati possono essere trattati localmente o con combinazioni di trattamenti locali e sistemici dipendenti dal carico metastatico e dalla situazione clinica. Lo stadio metastatico deve essere una materia di discussione multidisciplinare [47]. L'OMET trial approfondisce le possibilità di evitare trattamenti sistemici di prima linea.

Trattamenti metastasi-diretti nella malattia oligometastatica in vari siti anatomici

La prima metastasectomia polmonare risale al 1939. La resezione di metastasi polmonari è stata descritta per tutti i tipi di tumore. Nei 5000 pazienti del Registro Internazionale delle Metastasi Polmonari, quasi 2000 sono derivanti da tumori epiteliali e la maggioranza sono stati sottoposti a resezione completa. La sopravvivenza a cinque anni era del 36% dopo resezione completa, e decresceva con l'aumento del numero di metastasi [48]. Una crescita nei trattamenti ablativi è descritta per molti tipi di tumori [49], ed in pazienti con incrementati indici di comorbidità, il dato riflette la mini-invasività e la buona tolleranza dei trattamenti ablativi [49]. La sopravvivenza a cinque anni dopo metastasectomia polmonare da HNSCC varia dal 26 al 59% [41,50-58]. Fattori di rischio per la riduzione della sopravvivenza sono: un intervallo libero di malattia ridotto tra il trattamento del tumore primitivo e la comparsa delle metastasi, il numero delle metastasi, la qualità della resezione, il sesso femminile e l'età superiore ai 60 anni. Una questione importante è l'estensione della chirurgia in confronto alla morbidità [52] ed il fatto che questa possa compromettere ulteriori resezioni in seguito alla riduzione della capacità polmonare. La resezione atipica è la pratica standard in quanto porta una limitazione della morbidità ed un controllo di oltre il 90% se la resezione è completa [59]. Nei pazienti HNSCC, circa il 30% dei pazienti con metastasi polmonari sottoposti a resezione completa possono raggiungere una sopravvivenza di lungo termine [50,60]. In un recente studio effettuato su 1000 pazienti affetti da HNSCC effettuato al Memorial Sloan Kettering, NY (USA), è riportata una lunga sopravvivenza dopo il trattamento di metastasi singole (con chirurgia e/o radioterapia) nel 5% dei pazienti [42]. La sopravvivenza registrata è stata di 26 mesi per una singola metastasi contro 8 mesi per cinque metastasi. Un altro ampio studio ha mostrato il beneficio di terapie metastasi-dirette [42] usando il registro americano SEER M-HNSCC dal 1988 al 2012; in questo lavoro, su 6663 pazienti, 1669 non hanno avuto una terapia diretta contro le loro metastasi. Nel caso in cui i pazienti venivano trattati con radioterapia, la chirurgia, o entrambe, le sopravvivenze medie erano rispettivamente di 18, 31 e 40 mesi, contro gli 8 mesi dei pazienti senza terapia mirata. La sopravvivenza malattia-specifica a 5 anni era del 34% per la chirurgia abbinata alla radioterapia [61]. I dati a disposizione sul confronto diretto tra chirurgia e radioterapia stereotassica ablativa (SBRT) sono pochi; inoltre pazienti metastatici sottoposti a SBRT hanno solitamente performance status inferiori e maggiori comorbidità [62].

Un pool di analisi di studi randomizzati hanno mostrato che la SBRT è pressoché equivalente alla metastasectomia [63]. L'irradiazione stereotassica prevede l'utilizzo di alte dosi ipofrazionate (definite come oltre 2.5 Gy/frazione ma in generale oltre 5 Gy e fino a 20 Gy/frazione) sul volume tumorale (solitamente più piccoli di 6 cm di diametro) e gradienti di dose molto ripidi (riduzione dell'ordine di 10 Gy/mm). La ripida riduzione della dose è fondamentale per risparmiare le strutture sane circostanti. L'ipofrazionamento ha effetti biologici diversi rispetto all'irradiazione convenzionale, permette tassi di controllo delle metastasi dell'ordine del 90% [64-67]. Una recente analisi effettuata su pazienti con localizzazioni polmonari secondarie da differenti primitivi, trattati con SBRT, mostrava che il fallimento locale si aveva nell'8% dei casi [25]. La sopravvivenza a due anni era del 46-92% sulla base dello stato di malattia: oligometastatica, oligoprogressiva o nelle situazioni meno favorevoli, come "aree di progressione dominante". Alcuni pazienti avevano subito trattamenti sistemici concomitanti o sequenziali. La tolleranza eccellente di SBRT è stata confermata da gradi di tossicità polmonare 3-5 < 1% e del 7% per il grado 2. Non solo il tasso di controllo locale,

ma anche i tassi di sopravvivenza erano più favorevoli in confronto alle storiche terapie sistemiche [25]. In pazienti p16-(+) HNSCC con malattia polmonare oligometastatica, il trattamento viene effettuato con intento curativo, il controllo locale ottimale può prolungare la sopravvivenza [38].

Sebbene la maggioranza degli studi si focalizzi sulle metastasi polmonari in quanto più frequenti, vi sono studi anche sul trattamento ablativo delle lesioni secondarie epatiche. La resezione epatica di secondarismi da tumori squamo-cellulari (da primitivi anali, HNSCC ed esofagei) hanno tassi di sopravvivenza del 20-25% e sopravvivenze medie di circa 18 mesi versus 4 mesi con solo trattamento palliativo o la terapia di supporto [68]. Fattori di rischio associati alla peggiore sopravvivenza globale includono primitivi sincroni, metastasi epatiche superiori a 5 cm di diametro e margini di resezione positivi. Stanno aumentando le strategie metastasi-dirette anche per le localizzazioni epatiche da HNSCC per i tassi di risposta limitati dopo i soli trattamenti sistemici [69]. Uno studio prospettico di Jerezek-Fossa et al. in pazienti oligometastatici ha dimostrato che la SBRT è un approccio a bassa tossicità per volumi tumorali piccoli e con un buon controllo locale [70]. gli HNSCC costituivano il 15% dello studio. Una terapia sistemica è stata somministrata nel 40% dei casi, mentre un trattamento con/senza chemioterapia ha mostrato tassi di controllo locale simili.

Le metastasi ossee hanno una bassa incidenza nei tumori HNSCC (anche se sono più frequenti nei tumori rinofaringei indifferenziati), ma possono essere trattati con irradiazione ad alte dosi per un miglior controllo locale rispetto all'irradiazione 3D [71].

Anche le metastasi surrenaliche possono essere trattate con la terapia stereotassica negli HNSCC [72] con sopravvivenza ad un anno, tassi di controllo locale e a distanza rispettivamente del 44, 55 e 13%, con nessun grado di tossicità ≥ 3 .

Metastasi intracraniche (oltre alle metastasi del seno cavernoso) sono scarsamente riportate nei pazienti con HNSCC [73-77]. In queste situazioni la sopravvivenza è spesso inferiore ai 6 mesi ed in questo caso, è preferibile trattamento RT panencefalico.

Negli HNSCC, sulla base dei tassi di risposta e tollerabilità, i trattamenti ablativi sembrano un'alternativa promettente alla sola terapia sistemica o in combinazione con quest'ultima in relazione alle caratteristiche del paziente e del carico metastatico.

Immunoterapia & Radioterapia

Così come molte altre neoplasie, gli HNSCC possono evadere le difese del sistema immunitario sfruttando le vie dei checkpoint inibitori che sopprimono le cellule-T della risposta antitumorale. Il ruolo della sorveglianza immunitaria nel controllo della crescita tumorale è conosciuto da anni. L'interazione dei ligandi PD-L1 o PD-L2 può riattivare la sorveglianza immunitaria e sollecitare l'attività antitumorale, come suggerito da recenti studi effettuati su pazienti affetti da recidive/metastasi di HNSCC in cui vengono utilizzati anticorpi monoclonali che bloccano le vie di segnalazione PD-1/PD-L1 (esempi sono pembrolizumab, nivolumab, durvalumab e avelumab). L'alto tasso di risposta con pembrolizumab e nivolumab nei trattamenti di seconda linea con HNSCC hanno portato ad una rapida approvazione da parte dell'FDA [78-79]. Questi trattamenti sono ben tollerati, con profili di sicurezza favorevoli ed attività antitumorale indipendentemente dallo stato HPV tumorale, in caso di recidiva o metastasi. L'irradiazione può modificare la risposta immune e permettere di avere effetti sinergici quando combinata con l'immunoterapia; in particolare la radioterapia può o incrementare o inibire la risposta immune in relazione alla dose radiante e al target [80]. Un campo d'irradiazione ampio per il trattamento di metastasi multiple, può agire come un agente immunosoppressore riducendo la conta leucocitaria [80]. Al contrario quando si effettuano trattamenti SBRT, la radiazione potenzialmente può agire come agente immunostimolatorio [80]. In casi selezionati e specifici si può assistere al cosiddetto effetto abscopal, in cui il 30% della risposta tumorale è al di fuori del campo d'irradiazione; l'associazione tra SBRT e immunoterapia è attualmente alla base di molti protocolli di ricerca per tumori solidi [83-86]. Queste strategie possono essere utili in pazienti affetti da HNSCC oligometastatici, anche in caso di trattamento effettuato per oligoconsolidazione dopo riduzione tumorale, per controllare i siti di malattia metastatica. In più, dati recenti suggeriscono che la radiosensibilità tumorale si associa all'attivazione immunitaria [87].

Alcuni studi suggeriscono che la radiosensibilità possa essere definita in base all'espressione di 10 geni identificati e valutati su 48 linee cellulari mentre l'attivazione della risposta immune può essere definita da una signature genetica composta da 12 geni per chemochine. L'end-point primario di questi studi è quello di determinare l'associazione tra radiosensibilità ed attivazione immunitaria usando un'analisi di 10240 tumori primitivi solidi. End-point secondario è quello di testare se le due signature siano in grado di predire la sopravvivenza libera da metastasi in quasi 300 pazienti affette dal tumore della mammella. Questo potrebbe essere rilevante specialmente per pazienti HNSCC oligometastatici con positività per HPV.

Piani decisionali per i trattamenti metastasi-diretti in pazienti oligometastatici

Ci sono solo pochi trials clinici randomizzati che comparano gli outcomes di pazienti oligometastatici trattati con terapia sistemica esclusiva contro chemioterapia sistemica associata al trattamento locale radicale. Con lo sviluppo di terapie ablative locali, sempre più efficienti, e terapie sistemiche il trattamento finale della malattia offre notevoli opzioni terapeutiche. La scelta di una terapia locale può essere effettuata in seguito ad una discussione multidisciplinare tra chirurghi, oncologi e radioterapisti. La scelta di pazienti candidabili ad una ablazione delle metastasi è basata sul numero di localizzazioni, sull'intervallo libero e/o l'efficacia della terapia sistemica. Le metastasi polmonari ed epatiche sono state studiate in trials prospettici. La resezione chirurgica, l'irradiazione stereotassica, l'utilizzo di radiofrequenze, la crioterapia e altre tecniche emergenti variano di molto in termini di selezione del paziente e di pubblicazioni riguardanti gli outcomes nell'ultima decade. L'ablazione oligometastatica può aumentare la sopravvivenza o l'intervallo libero da malattia, una buona qualità di vita è un altro end-point critico. La mortalità chirurgica è attorno al 2% [58]. Complessivamente, la gestione delle oligometastasi da HNSCC è sotto riportata e spesso accorpata a studi riguardanti altri tumori. Da notare che il trattamento RT locale radicale per HNSCC con M1 sincrone sembra avere impatto positivo in questi pazienti [46].

Prospettive future

Il maggior numero di dati riguarda pazienti con oligometastasi polmonari trattate chirurgicamente. Dati simili sono riportati per SBRT, ma con una minor morbilità. In uno studio pilota di fase II randomizzato Gomez et al. hanno valutato il ruolo del consolidamento dopo terapia sistemica di prima linea nel tumore polmonare non a piccole cellule [89]. Questo trial è stato interrotto precocemente a causa della superiorità di sopravvivenza nel braccio sperimentale metastasi-diretto, rispetto al braccio standard con sola terapia sistemica, indipendentemente dal fatto che il braccio standard includesse terapia sistemica di mantenimento o meno.

L'attuale studio randomizzato di fase II OMET, in corso negli HNSCC, include un trattamento metastasi-diretto precoce, con lo scopo di valutare se il trattamento sistemico possa essere omesso. Vi sono alcune criticità legate al seguente trial: in primis le linee guida francesi per il follow-up non includono un'imaging sistematico, quindi le metastasi possono essere diagnosticate quando i pazienti non sono più elegibili per questo trial. Inoltre i pazienti con metastasi polmonari, in alcuni ospedali, sono preferenzialmente indirizzati a chirurgia; c'è da aggiungere inoltre che alcuni oncologi sono riluttanti ad evitare trattamenti sistemici, che sono considerati trattamenti standard in questo scenario. D'altra parte, la sempre maggiore diffusione di trattamenti ablativi nel setting metastatico impone l'introduzione di tali modalità nell'ambito anche dei trials clinici di fase III che mettono a confronto due trattamenti sistemici. Ad esempio circa il 15% dei pazienti nello studio di fase II TPEX hanno ricevuto qualche forma di trattamento metastasi-diretto durante il follow-up [90], così non si hanno modifiche nelle stime dei tassi oggettivi di risposta, ma potenzialmente si modificano le stime di intervallo libero da progressione. Alcuni studi considerano che in questi pazienti si dovrebbe evitare la tossicità dei trattamenti sistemici in quanto la SBRT è ben tollerata, altamente efficiente e facilmente ripetibile. A causa della scarsità di trials clinici e di bias di selezione della popolazione in esame, come una prognosi migliore di alcuni pazienti oligometastatici, saranno necessari più studi randomizzati per dimostrare il beneficio delle terapie metastasi-dirette nei pazienti HNSCC.

Predizione del beneficio delle strategie ablativie oligometastatiche metastasi-dirette

La sfida più grande, quando si decide di effettuare un trattamento di un paziente oligometastatico, è quella di selezionare pazienti con uno stato oligometastatico vero e non pazienti oligometastatici apparenti ma con malattia disseminata rapidamente progressiva. Una delle maggiori difficoltà nello scenario oligometastatico è la mancanza di biomarkers predittivi, sia per il fenotipo oligometastatico (che può essere trattato con diverse terapie ablativie), che per i pattern di malattia disseminata. In quest'ultimo caso, strategie metastasi-dirette esclusive possono essere deleterie in confronto ai trattamenti sistemici, che sarebbero indicati per questi pazienti. Il team di Chicago ha identificato dei biomarkers per predire i pattern di diffusione in pazienti allo stadio oligometastatico in trattamento [95-99]. Il loro miRNA era associato ad una propensione di evoluzione verso recidive poli- o oligometastatiche. Si ricercano comunque strumenti predittivi che permettano di selezionare pazienti per sole terapie ablativie, o per combinazioni di trattamenti sistemici ed ablativi oppure trattamenti sistemici esclusivi in quanto i parametri isto-clinici non forniscono previsioni accurate dei profili di outcomes.

Conclusioni

Lo stato di oligometastasi è uno scenario in rapida espansione e che copre un sempre maggiore numero di situazioni cliniche. Con il miglioramento delle tecniche ablativie mini-invasive, i trattamenti metastasi-diretti possono essere effettuati anche in pazienti HNSCC fragili e già intensivamente pretrattati. Le terapie metastasi-dirette ablativie possono prolungare la sopravvivenza e possono aiutare a raggiungere guarigioni o remissioni a lungo termine superiori a 5 anni in pazienti selezionati. Attraverso l'uso di biomarkers non invasivi, mediante l'impiego di biopsie liquide, si potrebbe ricercare biomarcatori capaci di predire l'evoluzione dallo stadio di oligometastasi verso quello di malattia disseminata. Questo è particolarmente rilevante in quanto nuove sinergiche combinazioni, come l'immunoterapia concomitante e la radioterapia stereotassica, hanno mostrato risultati promettenti in termini di controllo della malattia e tolleranza. Gli avanzamenti tecnologici permettono una minor morbilità e possibili nuove combinazioni terapeutiche, offrendo sempre maggiori possibilità nelle strategie metastasi-dirette. La strategia e la sequenza terapeutica ottimale dovrebbero essere valutate in trials randomizzati prospettici in cui gli end points da valutare non sono solo la sopravvivenza ma anche la qualità della vita ed il rapporto costo/beneficio.

Executive summary

- Median overall survival for recurrent/metastatic head and neck cancer patients is about 10 months after first-line best systemic treatment.
- Metastatic ablation is being increasingly used in routine practice.

Detection of metastatic disease

- Pulmonary metastases are the most frequent (two-thirds of all metastases). They are asymptomatic, diagnosed late.
- Systematic imaging might allow earlier aggressive therapeutic intervention.
- Oligometastatic stage should be confirmed by positron emission tomography/computerized tomography.
- Positron emission tomography/computerized tomography should be integrated in the diagnostic and follow-up work-up.

Definitions of oligometastatic disease

- Moving concept defined by its phenotypic metastatic burden and the ability to perform metastasis-directed treatments.
- Oligometastases is defined by five or less synchronous metastases.
- Oligorecurrence is defined as metachronous oligometastases with a controlled primary.
- Oligoconsolidation is defined as objective partial response with residual metastatic disease after systemic treatments.
- Oligoprogession is defined as several progressive metastatic tumors (\leq five) while chemotherapy controls the other metastatic sites.
- Dominant areas of progression is defined as progressive polymetastatic disease under systemic treatment.

Oligometastases & occult systemic disease

- Liquid biopsy detects circulating metastatic disease early (cfDNA, ctDNA and CTCs).
- Liquid biopsy may be used for treatment guidance.

Changes in disease epidemiology, human papillomavirus-related corresponding metastatic profiles

- Increasing incidence of human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal cancers.
- Disease-free interval from initial treatment to distant metastasis appears to be longer in HPV(+) patients.
- HPV(+) patients exhibit a polymetastatic phenotype more likely than HPV(-).
- Several analyses show improved survival in HPV(+) patients compared with HPV(-).

Conclusion

- Lack of biomarkers predictive for an oligometastatic phenotype or disseminated pattern to select patients for ablative therapies only.
- Ablative metastasis-directed therapy may prolong survival and help to achieve cure or long-term remission in a few patients.
- Synergistic combinations (concomitant immunotherapy and stereotactic irradiation) appear promising in terms of disease control and tolerance.

References

1. Haigentz M Jr, Hartl DM, Silver CE *et al*. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *Oral Oncol.* 48(9), 787–793 (2012).
2. Spector ME, Chinn SB, Rosko AJ *et al*. Diagnostic modalities for distant metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: are we changing life expectancy? *Laryngoscope* 122(7), 1507–1511 (2012).
3. Studer G, Seifert B, Glanzmann C. Prediction of distant metastasis in head neck cancer patients: implications for induction chemotherapy and pretreatment staging? *Strahlenther. Onkol.* 184(11), 580–585 (2008).
4. Ferlito A, Rinaldo A, Buckley JG, Mondin V. General considerations on distant metastases from head and neck cancer. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 63(4), 189–191 (2001).
5. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE *et al*. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol.* 48(9), 775–779 (2012).
6. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F *et al*. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 359(11), 1116–1127 (2008).

7. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann. Oncol.* 21(Suppl. 7), vii252–vii261 (2010).
8. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J. Clin. Oncol.* 13(1), 8–10 (1995).
9. Yao M, Lu M, Savvides PS *et al.* Distant metastases in head-and-neck squamous cell carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83(2), 684–689 (2012).
10. Leeman JE, Patel SH, Anderson ES *et al.* Long-term survival in oligometastatic head and neck cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 35, Abstract 6029 (2017).
11. McBride SM, Busse PM, Clark JR, Wirth LJ, Ancukiewicz M, Chan AW. Long-term survival after distant metastasis in patients with oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 50(3), 208–212 (2014).
12. Florescu C, Thariat J. Local ablative treatments of oligometastases from head and neck carcinomas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 91(1), 47–63 (2014).
13. Ferlito A, Buckley JG, Rinaldo A, Mondin V. Screening tests to evaluate distant metastases in head and neck cancer. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 63(4), 208–211 (2001).
14. Yankevich U, Hughes MA, Rath TJ *et al.* PET/CT for head and neck squamous cell carcinoma: should we routinely include the head and abdomen? *AJR Am. J. Roentgenol.* 208(4), 844–848 (2017).
15. Senft A, Yildirim G, Hoekstra OS, Castelijns JA, Rene Leemans C, De Bree R. The adverse impact of surveillance intervals on the sensitivity of FDG-PET/CT for the detection of distant metastases in head and neck cancer patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 274(2), 1113–1120 (2017).
16. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J *et al.* Head-to-head comparison of chest x-ray/head and neck MRI, chest CT/head and neck MRI, and 18F-FDG-PET/CT for detection of distant metastases and synchronous cancer in oral, pharyngeal and laryngeal cancer. *J. Nucl. Med.* 58(12), 1919–1924 (2017).
17. Senft A, Hoekstra OS, Witte BI, Leemans CR, De Bree R. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients using FDG-PET and chest CT: validation of an algorithm. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 273(9), 2643–2650 (2016).
18. Al-Bulushi NK, Abouzied ME. Comparison of 18F-FDG PET/CT scan and 99mTc-MDP bone scintigraphy in detecting bone metastasis in head and neck tumors. *Nucl. Med. Commun.* 37(6), 583–588 (2016).
19. Fukuhara T, Fujiwara K, Fujii T *et al.* Usefulness of chest CT scan for head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* 42(1), 49–52 (2015).
20. Gao S, Li S, Yang X, Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 50(3), 163–167 (2014).
21. Lee DH, Kim MJ, Roh JL *et al.* Distant metastases and survival prediction in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 147(5), 870–875 (2012).
22. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 63(4), 202–207 (2001).

23. Denis F, Lethrosne C, Pourel N *et al.* Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancer patients. *J. Natl Cancer Inst.* 109(9), djx029 (2017).
24. Sheikhabaehi S, Taghipour M, Ahmad R *et al.* Diagnostic accuracy of follow-up FDG PET or PET/CT in patients with head and neck cancer after definitive treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 205(3), 629–639 (2015).
27. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ *et al.* Detection of circulating-tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci. Transl. Med.* 6(224), 224ra224 (2014).
28. Van Ginkel JH, Huibers MMH, Noorlag R, De Bree R, Van Es RJJ, Willems SM. Liquid biopsy: a future tool for post-treatment surveillance in head and neck cancer? *Pathobiology* 84(3), 115–120 (2017).
29. Chung CH, Guthrie VB, Masica DL *et al.* Genomic alterations in head and neck squamous cell carcinoma determined by cancer gene-targeted sequencing. *Ann. Oncol.* 26(6), 1216–1223 (2015).
30. Kulasinghe A, Perry C, Jovanovic L, Nelson C, Punyadeera C. Circulating tumor cells in metastatic head and neck cancers. *Int. J. Cancer* 136(11), 2515–2523 (2015).
31. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat. Rev. Cancer* 11(1), 9–22 (2011).
32. Lindsay DP, Caster JM, Wang K *et al.* Prospective characterization of circulating tumor cells using a nanotechnology-based capture system in oligometastatic patients undergoing definitive radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 35(15 Suppl.), 11533 (2017).
33. Fakhry C, Cohen E. The rise of HPV-positive oropharyngeal cancers in the United States. *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 8(1), 9–11 (2015).
34. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF *et al.* Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 32(30), 3365–3373 (2014).
35. O’Sullivan B, Huang SH, Siu LL *et al.* Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J. Clin. Oncol.* 31(5), 543–550 (2013).
36. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Weinreb I *et al.* Natural course of distant metastases following radiotherapy or chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 49(1), 79–85 (2013).
37. Huang SH, O’Sullivan B, Xu W *et al.* Temporal nodal regression and regional control after primary radiation therapy for N2–N3 head-and-neck cancer stratified by HPV status. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 87(5), 1078–1085 (2013).
38. Sinha P, Thorstad WT, Nussenbaum B *et al.* Distant metastasis in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: a critical analysis of patterns and outcomes. *Oral Oncol.* 50(1), 45–51 (2014).
39. Huang SH, Patel S, O’Sullivan B *et al.* Longer survival in patients with human papillomavirus-related head and neck cancer after positive postradiation planned neck dissection. *Head Neck* 37(7), 946–952 (2015).
40. Huang S, Waldron J, Xu W *et al.* Potential cure in HPV-related oropharyngeal cancer with oligometastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 90(1), S180–S181 (2014).

41. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132(7), 762–766 (2006).
42. Leeman JE, Li JG, Pei X *et al.* Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques. *JAMA Oncol.* 3(11), 1487–1494 (2017).
43. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 112(12), 2710–2719 (2008).
44. Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 101(10), 2222–2229 (2004).
45. Hauswald H, Simon C, Hecht S, Debus J, Lindel K. Long-term outcome and patterns of failure in patients with advanced head and neck cancer. *Radiat. Oncol.* 6, 70 (2011).
46. Ampil FL, Kim DD, Ghali GE, Baluna RG. How intensive should radiotherapy for head and neck cancer with synchronous distant metastases be? Review of cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 70(3), 730–733 (2012).
47. Perri F, Muto P, Aversa C *et al.* Integrated therapeutic approaches in head and neck cancer: the importance of multidisciplinary team management. *Anticancer Agents Med. Chem.* 13(6), 834–843 (2013).
48. Pastorino U, Buyse M, Friedel G *et al.* Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 113(1), 37–49 (1997).
49. Bartlett EK, Simmons KD, Wachtel H *et al.* The rise in metastasectomy across cancer types over the past decade. *Cancer* 121(5), 747–757 (2015).
50. Liu D, Labow DM, Dang N *et al.* Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann. Surg. Oncol.* 6(6), 572–578 (1999).
51. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G *et al.* Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann. Surg. Oncol.* 15(10), 2915–2926 (2008).
52. Saisho S, Nakata M, Sawada S *et al.* Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11 years of experience. *Surg. Endosc.* 23(1), 55–61 (2009).
53. Shiono S, Kawamura M, Sato T *et al.* Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann. Thorac. Surg.* 88(3), 856–860 (2009).
54. Daiko H, Nagai K, Yoshida J *et al.* The role of pulmonary resection in tumors metastatic from head and neck carcinomas. *Jpn J. Clin. Oncol.* 40(7), 639–644 (2010).
55. Finley RK 3rd, Verazin GT, Driscoll DL *et al.* Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am. J. Surg.* 164(6), 594–598 (1992).
56. Chen F, Sonobe M, Sato K *et al.* Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer. *World J. Surg.* 32(8), 1657–1662 (2008).
57. Haro A, Yano T, Yoshida T *et al.* Results of a surgical resection of pulmonary metastasis from malignant head and neck tumor. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 10(5), 700–703 (2010).
58. Wedman J, Balm AJ, Hart AA *et al.* Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck* 18(4), 311–316 (1996).

59. Von Meyenfeldt EM, Wouters MW, Fat NL *et al.* Local treatment of pulmonary metastases: from open resection to minimally invasive approach? Less morbidity, comparable local control. *Surg. Endosc.* 26(8), 2312–2321 (2012).
60. Miyazaki T, Hasegawa Y, Hanai N *et al.* Survival impact of pulmonary metastasectomy for patients with head and neck cancer. *Head Neck* 35(12), 1745–1751 (2013).
61. Patel TD, Marchiano E, Chin OY *et al.* Utility of surgery/radiotherapy in distant metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a population-based approach. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 154(5), 868–874 (2016).
62. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother. Oncol.* 107(3), 409–413 (2013).
63. Chang JY, Senan S, Paul MA *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol.* 16(6), 630–637 (2015).
64. Timmerman R, Bastasch M, Saha D, Abdulrahman R, Hittson W, Story M. Stereotactic body radiation therapy: normal tissue and tumor control effects with large dose per fraction. *Front Radiat. Ther. Oncol.* 43, 382–394 (2011).
65. Timmerman R, Papiez L, Suntharalingam M. Extracranial stereotactic radiation delivery: expansion of technology beyond the brain. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2(2), 153–160 (2003).
66. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J. Clin. Oncol.* 32(26), 2847–2854 (2014).
67. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J. Clin. Oncol.* 25(8), 947–952 (2007).
68. Pawlik TM, Gleisner AL, Bauer TW *et al.* Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: results of a multicenter analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 14(10), 2807–2816 (2007).
69. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67(3), 793–798 (2007).
70. Jereczek-Fossa BA, Bossi-Zanetti I, Mauro R *et al.* CyberKnife robotic image-guided stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prospective evaluation of 95 patients/118 lesions. *Strahlenther. Onkol.* 189(6), 448–455 (2013).
71. Trilling GM, Cho H, Ugas MA *et al.* Spinal metastasis in head and neck cancer. *Head Neck Oncol.* 4, 36 (2012).

72. Chawla S, Chen Y, Katz AW *et al.* Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75(1), 71–75 (2009).
73. Patel RA, Bell JB, Kim T *et al.* Stereotactic radiosurgery for brain metastases from primary head and neck carcinomas: a retrospective analysis. *J. Neurooncol.* 134(1), 197–203 (2017).
74. Rades D, Dziggel L, Hakim SG *et al.* Predicting survival after irradiation for brain metastases from head and neck cancer. *In Vivo* 29(5), 525–528 (2015).
75. Bulut OC, Lindel K, Hauswald H *et al.* Clinical and molecular characteristics of HNSCC patients with brain metastases: a retrospective study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 271(6), 1715–1722 (2014).

76. Ruzevick J, Olivi A, Westra WH. Metastatic squamous cell carcinoma to the brain: an unrecognized pattern of distant spread in patients with HPV-related head and neck cancer. *J. Neurooncol.* 112(3), 449–454 (2013).
77. De Bree R, Mehta DM, Snow GB, Quak JJ. Intracranial metastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 124(2), 217–221 (2001).
78. Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R *et al.* Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicenter, Phase Ib trial. *Lancet Oncol.* 17(7), 956–965 (2016).
79. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr *et al.* Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator’s choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomized, Phase III trial. *Lancet Oncol.* 18(8), 1104–1115 (2017).
80. Sharabi AB, Lim M, Dewese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol.* 16(13), e498–e509 (2015).
81. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G *et al.* Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 74(19), 5458–5468 (2014).
82. Dovedi SJ, Illidge TM. The antitumor immune response generated by fractionated radiation therapy may be limited by tumor cell adaptive resistance and can be circumvented by PD-L1 blockade. *Oncimmunology* 4(7), e1016709 (2015).
83. Seyedin SN, Schoenhals JE, Lee DA *et al.* Strategies for combining immunotherapy with radiation for anticancer therapy. *Immunotherapy* 7(9), 967–980 (2015).
84. Tang C, Wang X, Soh H *et al.* Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? *Cancer Immunol. Res.* 2(9), 831–838 (2014).
85. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* 41(6), 503–510 (2015).
86. Ribeiro Gomes J, Schmerling RA, Haddad CK *et al.* Analysis of the abscopal effect with anti-PD-1 therapy in patients with metastatic solid tumors. *J. Immunother.* 39(9), 367–372 (2016).
87. Strom T, Harrison LB, Giuliano AR *et al.* Tumor radiosensitivity is associated with immune activation in solid tumours. *Eur. J. Cancer* 84, 304–314 (2017).
88. Treasure T, Fallowfield L, Farewell V *et al.* Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: time for a trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 35(7), 686–689 (2009).
89. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ *et al.* Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicenter, randomized, controlled, Phase II study. *Lancet Oncol.* 17(12), 1672–1682 (2016).
90. Guigay J, Fayette J, Dillies AF *et al.* Cetuximab, docetaxel and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, Phase II GORTEC study. *Ann. Oncol.* 26(9), 1941–1947 (2015).
91. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8(6), 378–382 (2011).

92. Heitjan DF. Generalized Norton–Simon models of tumor growth. *Stat. Med.* 10(7), 1075–1088 (1991).
93. Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin. Radiat. Oncol.* 16(2), 77–84 (2006).
94. Norton L, Simon R. The Norton–Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat. Rep.* 70(1), 163–169 (1986).
95. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K *et al.* Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS ONE* 7(12), e50141 (2012).
96. Lussier YA, Xing HR, Salama JK *et al.* MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS ONE* 6(12), e28650 (2011).
97. Wong AC, Watson SP, Pitroda SP *et al.* Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer* 122(14), 2242–2250 (2016).
98. 99. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, Hellman S, Khodarev NN, Weichselbaum RR. Toward a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of microRNAs. *Clin. Exp. Metastasis* 31(6), 735–748 (2014).