

Original article

The impact of margin reduction on outcome and toxicity in head and neck cancer patients treated with image-guided volumetric modulated arc therapy (VMAT)

Arash Navran^a, Wilma Heemsbergen^{a,b}, Tomas Janssen^a, Olga Hamming-Vriese^a, Marcel Jonker^a, Charlotte Zuur^c, Marcel Verheij^a, Peter Remeijer^a, Jan-Jakob Sonke^a, Michiel van den Brekel^c, Abraham Al-Mamgani^{a,*}

^aDepartment of Radiation Oncology, Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam; ^bDepartment of Radiation Oncology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam; and ^cDepartment of Head and Neck Surgery, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

A cura di Valeria Dionisi

Abstract

Scopo: Negli ultimi decenni, gli outcome dei pazienti con tumori Testa-Collo sono migliorati grazie all'implemento di diverse strategie, come la chemioradioterapia. Tuttavia, questi miglioramenti sono stati ottenuti al costo di un'aumentata tossicità. Una modalità di riduzione della tossicità correlata al trattamento radiante è quella di ridurre i margini di espansione.

Materiali e Metodi: Tra il 2013 e il 2016, 206 pazienti consecutivi sono stati trattati con un margine di espansione da CTV a PTV di 5 mm e successivamente 208 pazienti sono stati invece trattati con un'espansione di 3 mm. Questo studio valuta l'impatto della riduzione dei margini di espansione da CTV (clinical target volume) a PTV (planning target volume) sull'outcome e sulla tossicità.

Risultati: Tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia guidata dalle immagini-VMAT mediante l'uso di una TC cone-beam quotidiana (CBCT). La tossicità globale di Grado 3 è stata significativamente più bassa nel gruppo dei 3mm, rispetto al gruppo dei 5 mm (53,8% vs 65%, rispettivamente, $p=0,032$). Lo stesso è vero per la mucosite acuta di Grado 3 (30,8% vs 42,2%, $p=0,008$) e per la disfagia acuta di Grado 3 (dipendenza dal sondino per l'alimentazione) (22,21 % vs 33,5 %, $p=0,026$). L'incidenza della persistenza dell'alimentazione forzata mediante sondino dopo 3 mesi dalla radioterapia è stata del 11,1% e 20,4% rispettivamente ($p=0,012$). L'incidenza a 2 anni di Xerostomia di grado ≥ 2 è stata del 15,8 % e del 19,4 % ($p=1,0$). I valori per la sopravvivenza libera da malattia sono stati del 71,5% e del 72,7% ($p=0,6$) e per la sopravvivenza globale sono stati del 75,2% e del 75,1% ($p=0,9$).

Conclusioni: Ridurre i margini da CTV a PTV da 5mm a 3mm utilizzando la tecnica VMAT image guided mediante CBCT quotidiana riduce la severità, la frequenza e la durata della tossicità indotta da radioterapia senza compromettere il risultato.

Negli ultimi decenni, gli outcome dei pazienti con tumori del distretto Testa e Collo (HNC) sono migliorati grazie all'attuazione di diverse strategie, come la chemioradioterapia, gli schemi di frazionamento alterato della radioterapia, e l'integrazione con gli EGFR-inibitori. .

Nonostante gli enormi progressi ottenuti con l'introduzione delle tecniche altamente conformate, come l'IMRT, una porzione considerevole di questi pazienti continua ad avere fastidiosi effetti collaterali acuti e tardivi.

Una delle maggiori cause degli alti tassi di tossicità è rappresentato dall'ampiezza dei volumi irradiati, dovuti per esempio all'uso di considerevoli margini di trattamento. Il GTV (Gross Target Volume) è definito come l'estensione macroscopica del tumore primitivo e dei linfonodi cervicali positivi, come dimostrato dalle immagini pre-operatorio, e dall'esame obiettivo, inclusa l'endoscopia.

Tuttavia, la delineazione del CTV (clinical target volume), che rappresenta la malattia microscopica, rimane tutt'ora una fonte di dibattito continuo.

Va rimarcato che ci sono differenti CTV e i CTV ad alto rischio possono differire a livello internazionale.

Secondo la Ducth Head and Neck Society, il CTV ad alto rischio è definito dal GTV più un margine di 10 mm, mentre il CTV a basso rischio è dato aggiungendo un margine di 5 mm al CTV ad alta dose.

Con le tecniche avanzate di radioterapia guidata dalle immagini (TC cone beam quotidiana, CBCT), la grandezza dei margini CTV-PTV deve essere rivalutata.

Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'impatto della riduzione dei margini per il PTV da 5mm a 3mm sulla tossicità e sui risultati, confrontando i risultati di gruppi comparabili di pazienti trattati con margini di PTV di 3 e 5 mm.

Materiali e metodi

Popolazione dello studio

Tra Aprile 2015 e Gennaio 2017, 208 pazienti consecutivi affetti da tumore HNC sono stati trattati ad intento curativo presso il Dipartimento di radioterapia del Netherlands Cancer Institute con (chemio)radioterapia o chirurgia seguita da (chemio)radioterapia adiuvante.

Per confrontare i risultati e le tossicità di questi pazienti, sono stati identificati tutti i pazienti consecutivi (n=206) trattati negli ultimi 2 anni prima dell'introduzione di margini più piccoli da CTV a PTV. Questi pazienti sono stati trattati tra Aprile 2013 e Marzo 2015 usando un margine CTV-PTV di 5 mm.

(Chemio)radioterapia

Tutti i pazienti sono stati trattati con tecnica VMAT.

Nel caso di una radioterapia ad intento definitivo, sono stati delineati il GTV del tumore primario e i linfonodi interessati da malattia. Il CTV ad alto rischio è stato ottenuto aggiungendo isotropicamente 10mm di margine al GTV delineato e successivamente modificato in corrispondenza dell'osso adiacente non interessato da malattia e/o per la presenza di aria.

Il CTV elettivo a basso rischio è stato ottenuto aggiungendo un margine di 5mm al CTV ad alto rischio.

Nel caso della radioterapia post-operatoria, nessun GTV è stato delineato ma solo il CTV.

Il CTV in questione consiste nella cavità di resezione chirurgica che deve includere il GTV pre-operatorio, precedentemente messo in evidenza nelle immagini radiologiche eseguite prima dell'intervento.

Il CTV elettivo a basso rischio a livello del collo è stato definito come il tratto dal livello I-V in caso di positività linfonodale e dal tratto dal livello II-IV in caso di negatività linfonodale nel collo ed è stato delineato secondo le linee guida pubblicate da Gregoire et al..

Tutti i pazienti indipendentemente dal loro stato linfonodale, sono stati irradiati elettivamente su entrambi i lati del collo, con l'eccezione dei tumori laringei di stadio T1 (no irradiazione elettiva), dei

tumori della fossa tonsillare fortemente lateralizzati e i tumori delle ghiandole salivari (irradiazione unilaterale).

La dose di radiazione erogata al PTV ad alto rischio è stata di 70 Gy e al PTV elettivo a basso rischio di 46 Gy in 23 frazioni nel caso del boost sequenziale e di 54,23 Gy in 35 frazioni con boost concomitante. Sono stati impiegati 2 Gy a frazione, 6 frazioni la settimana nella radioterapia da sola, 5 frazioni la settimana in corso di chemioradioterapia.

Nel caso della radioterapia post-operatoria, il PTV ad alto rischio ha ricevuto 66 Gy (2Gy per frazione, con un intervallo compreso tra 66-70 Gy).

Il Cisplatino concomitante (100mg/m² nei giorni 1,22, e 43 della radioterapia) è stato somministrato in aggiunta alla radioterapia nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecata (T3-T4 e/o N2c,N3 o estensione extra-capsulare) e nei pazienti operati con margini chirurgici positivi e/o con estensione extracapsulare.

Ai pazienti non candidabili a ricevere cisplatino è stato somministrato il cetuximab settimanale.

Per tutti i pazienti sono state eseguite correzioni online del set-up mediante CBCT (Elekta Synergy, Crawley, UK).

Follow-up

Durante il trattamento radiante i pazienti sono stati visitati due volte la settimana negli ambulatori dedicati per monitorare le tossicità acute. Una volta terminato il trattamento, i pazienti sono stati visitati ogni 2 settimane fino a quando le tossicità acute non si sono risolte. Da questo momento in poi, i pazienti sono stati seguiti ogni 3 mesi per il primo anno dopo la radioterapia, a seguire ogni 4 mesi nel secondo anno terminata la radioterapia e successivamente ogni 6 mesi.

Obiettivi

Le tossicità acute (≤ 90 giorni dopo il trattamento radiante) e tardive (≥ 90 giorni dopo il trattamento radiante) sono state valutate mediante la Common Terminology Criteria for Adverse Events, versione 4.0 [12].

Le tossicità sono state registrate dal radioterapista oncologo durante ogni visita ambulatoriale dei pazienti, riportando l'inizio, la fine e il grado.

La progressione di malattia è stata valutata con esame obiettivo compiuto durante ciascuna visita, inclusa l'endoscopia flessibile ed in caso di sospetti clinici, sono state effettuate RM o TC, PET-FDG e, quando indicato, anche esami sotto anestesia.

Analisi Statistica

Con due gruppi di ≈ 200 pazienti, si è avuto il potere statistico ($\alpha=0,05$; $\beta=0,3$) per identificare una riduzione dei rischi relativi di almeno il 40% nel caso dei rischi di tossicità nel gruppo di riferimento del $\approx 25\%$ (per esempio, riduzione assoluta del $\geq 6\%$) e di identificare le riduzioni dei rischi relativi di almeno il 30% nel caso nel gruppo di riferimento del $\approx 40\%$ (riduzione assoluta del $\geq 12\%$). A causa delle differenze nel follow-up mediano e massimo tra le due coorti, il follow-up è stato massimizzato a 26 mesi e conseguentemente gli eventi dopo 26 mesi non sono stati presi in considerazione nelle analisi statistiche.

Le distribuzioni di base e le proporzioni di pazienti con eventi di tossicità acuta di interesse all'interno di ciascuna coorte sono stati confrontati con il test χ^2 .

Le incidenze cumulative di tossicità tardiva e gli esiti oncologici (controllo loco-regionale (LCR), sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS) sono stati stimati con il metodo Kaplan-Meier.

Il test dei ranghi logaritmici (log-rank test) è stato usato per confrontare le coorti.

Valori di p regolati sono stati calcolati usando le curve di regressione, aggiustandoli per altri potenziali variabili rilevanti. Per questo scopo, le seguenti variabili sono state considerate per ciascun obiettivo

di tossicità: stadio tumorale (T3/T4 vs T1/T2), irradiazione bilaterale (si vs no), terapia sistemica (si vs no), radioterapia accelerata (si vs no), radioterapia post-operatoria (si vs no), dose erogata (70 vs 66 Gy) e il sito secondario del tumore.

Usando il metodo stepwise forward, variabili con $p < 0,2$ sono state selezionate e aggiunte al modello multivariato finale con il gruppo dei margini.

Per confrontare gli obiettivi del controllo del tumore, i rapporti di rischio (hazard ratio) (con 5 mm come gruppo di riferimento) e gli IC corrispondenti al 90% sono stati calcolati utilizzando il modello di rischio proporzionale di Cox. Sono state condotte analisi statistiche utilizzando il software SPSS (versione 24, IBM Corporation, Armonk, NY). I test con $p < 0,05$ sono stati considerati significativi.

Risultati

Il tempo di follow-up per i pazienti trattati nel gruppo di 3 mm è stato significativamente più corto (17,2 vs 34,9 mesi, rispettivamente, $p < 0,001$) perché l'uso di 3 mm di margine è stato implementato successivamente. Tutte le altre caratteristiche dei pazienti sono state distribuite abbastanza equamente tra i due gruppi, con l'eccezione dell'irradiazione elettiva.

Sebbene non siano state trovate differenze significative tra i due gruppi, per quanto riguarda l'uso della terapia sistemica, è emersa una percentuale più alta di pazienti trattati con cetuximab nel gruppo con margine 3mm in relazione al fatto che l'uso del cetuximab si è affermato negli ultimi anni.

Tabella 1 Dati demografici dei pazienti

	Total (n = 414)	3 mm (n = 208)	5 mm (n = 206)	p value
Age (mean, sd) (years)	63.1 (10.6)	63.3 (10.9)	62.7 (10.3)	0.6
Follow-up				
Median in months	23.2	17.2	34.9	<0.001*
Range in months	1.5-57.1	2.2-32.8	1.5-57.1	
Gender				0.5
Male	290 (70%)	149 (71.6%)	141 (68.4%)	
Female	124 (30%)	59 (28.4%)	65 (31.6%)	
Tumor site				0.6
Oropharynx	198 (47.8%)	103 (49.5%)	95 (46.1%)	
Oral cavity	34 (8.2%)	14 (6.7%)	20 (9.7%)	
Larynx	88 (21.3%)	40 (19.2%)	48 (23.3%)	
Hypopharynx	36 (8.7%)	20 (9.6%)	16 (7.8%)	
Nasopharynx	26 (6.3%)	12 (5.8%)	14 (6.8%)	
Salivary gland	32 (7.7%)	19 (9.1%)	13 (6.3%)	
T-stage				0.9
T1 + T2	225 (54.3%)	112 (53.8%)	113 (54.4%)	
T3 + T4	189 (45.7%)	96 (46.2%)	93 (45.1%)	
N-stage				0.2
N0	158 (38.2%)	72 (34.6%)	86 (41.7%)	
N1+	265 (61.8%)	136 (65.4%)	120 (58.3%)	
PORT				0.2
No	298 (72.2%)	155 (74.5%)	143 (69.4%)	
Yes	116 (28%)	53 (25.5%)	63 (30.6%)	
Tumor site PORT (n = 116)				0.2
Oral cavity	23 (19.8%)	9 (17%)	14 (22.2%)	
Pharynx	48 (41.4%)	20 (37.7%)	24 (38.1%)	
Larynx	17 (14.7%)	7 (13.2%)	10 (15.9%)	
Salivary gland	28 (24.1%)	17 (32.1%)	15 (23.8%)	
Systemic therapy				0.3
Yes	175 (42.3%)	83 (39.9%)	92 (44.7%)	
No	239 (57.5%)	125 (60.1%)	114 (55.3%)	
Type of systemic therapy (n = 175)				<0.001
Cisplatin-based CT	134 (32.4%)	51 (24.5%)	83 (40.3%)	
Cetuximab	41 (9.9%)	32 (15.4%)	6 (4.4%)	
Dose of cisplatin received (n = 134)				0.9
200-300 mg/m ²	102 (76.1%)	39 (76.5%)	63 (75.9%)	
<200 mg/m ²	32 (23.8%)	12 (23.5%)	20 (24.1%)	
Elective neck irradiation				0.003
No	37 (8.9%)	18 (8.7%)	19 (9.2%)	
One side	68 (16.4%)	47 (22.6%)	21 (10.2%)	
Both sides	309 (74.6%)	143 (68.8%)	166 (80.6%)	
Accelerated scheme				0.09
Yes	184 (43.3%)	101 (48.6%)	83 (40.3%)	
No	230 (56.7%)	107 (51.4%)	123 (59.7%)	
Baseline tube feeding				0.2
Yes	37 (8.9%)	15 (7.2%)	22 (10.7%)	
No	377 (91.1%)	193 (92.8%)	184 (89.3%)	
Dose of RT				0.9
70 Gy	349 (84.2%)	176 (84.6%)	173 (84%)	
66 Gy	60 (14.4%)	30 (14.4%)	30 (14.5%)	
<66 Gy	5 (1.2%)	2 (1%)	3 (1.5%)	

Abbreviations: sd: standard deviation; PORT: postoperative radiotherapy; CT: chemotherapy; RT: radiotherapy. * Mann-Whitney test was used to calculate p-value.

Tossicità

Non è stata registrata nessuna tossicità di grado 4 o 5.

Nel complesso la tossicità acuta di grado 3 è stata significativamente inferiore nel gruppo dei 3 mm, rispetto al gruppo dei 5 mm (53,8% vs 65%, $p = 0,032$).

Lo stesso è risultato essere vero per la mucosite acuta di grado 3 (30,8% vs 42,2%, $p = 0,008$) e la disfagia acuta di grado 3 (dipendenza dal sondino per l'alimentazione) (22,1% vs 33,5%, $p = 0,026$). L'incidenza di dermatite acuta di qualsiasi grado non è stata significativamente differente tra entrambi i gruppi. Tuttavia, un'incidenza significativamente più alta di dermatite di grado 3 è stata registrata quando la radioterapia è stata combinata con Cetuximab ($p < 0,001$) (Fig. 1).

L'incidenza della persistenza della dipendenza dal sondino per l'alimentazione dopo 3 mesi dal trattamento (disfagia tardiva di grado 3) è stata significativamente inferiore nel gruppo dei 3 mm, rispetto al gruppo di 5 mm (11,1% vs 20,4%, rispettivamente, $p = 0,012$).

L'incidenza di Xerostomia tardiva di grado ≥ 2 a 2 anni è stata del 15,8% e del 19,4%, nei gruppi di 3 mm e 5 mm, rispettivamente ($p = 0,8$).

Tabella 2 Differenze di tossicità acuta tra i due gruppi .

	3 mm (n = 208) %	5 mm (n = 217) %	Chi-square p-value	Adjusted p-value*
Acute toxicity				
Acute any grade ≥ 2 toxicity	98.6	98.1	0.7	0.6
Acute grade 3 toxicity	53.8	65.0	0.02	0.032
Acute grade ≥ 2 dermatitis	77.4	71.8	0.19	0.17
Acute grade 3 dermatitis	27.4	25.2	0.6	0.6
Acute grade ≥ 2 mucositis	74.5	78.2	0.4	0.6
Acute grade 3 mucositis	30.8	42.2	0.015	0.008
Acute grade ≥ 2 dysphagia	62.0	71.4	0.009	0.036
Acute grade 3 dysphagia (tube feeding)	22.1	33.5	0.010	0.026
Acute grade ≥ 2 xerostomia	33.7	37.9	0.4	0.7
			Mann-Whitney p-value	
Time to onset grade 3 dermatitis; median (range) in days	39 (22-57)	39 (28-64)	0.6	
Time to onset grade 3 mucositis; median (range) in days	31 (14-53)	33 (11-63)	0.6	
Time to onset grade 3 dysphagia; median (range) in days	28 (11-63)	30 (10-64)	0.2	

* Adjusted for other variables in Logistic Regression with $p < 0.2$ (input variables: accelerated radiotherapy yes/no, chemo yes/no, T stage T3-4 vs. 1-2, postoperative yes/no, radiotherapy dose 70 Gy vs. 66 Gy, bilateral elective irradiation yes/no).

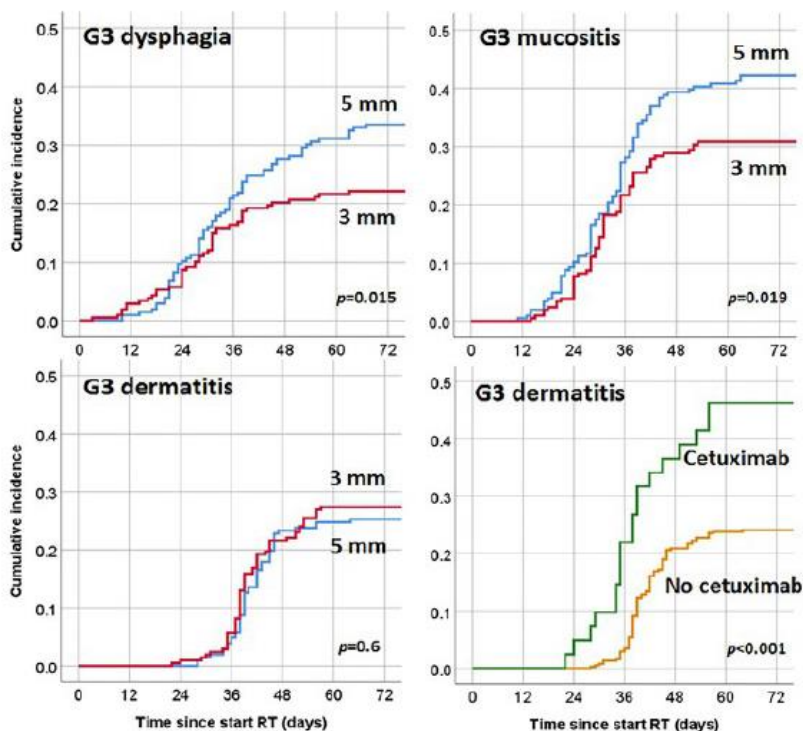


Fig. 1. The cumulative incidence of grade 3 dysphagia, dermatitis, and mucositis of patients treated with 3 and 5 mm CTV-PTV margin.

Outcomes

I valori di LRC a 2 anni dei pazienti trattati nel gruppo dei 3 mm e dei 5 mm sono stati del 79,9% e 79,2%, rispettivamente (log-rank $p = 1,0$), con un HR di 1,0 (90% CI 0,69-1,47).

I valori per la sopravvivenza libera da malattia sono stati del 71.5% e 72.7 (log-rank $p = 0.6$) con una HR di 1.11 (90% CI 0.81-1.53), e per la sopravvivenza globale 75.2% contro il 75.1% (log-rank $p = 0,9$), con una HR di 0,98 (90% CI 0,69-1,37).

La Fig. 2 mostra le Curve di Kaplan-Meier per i risultati di entrambi i gruppi.

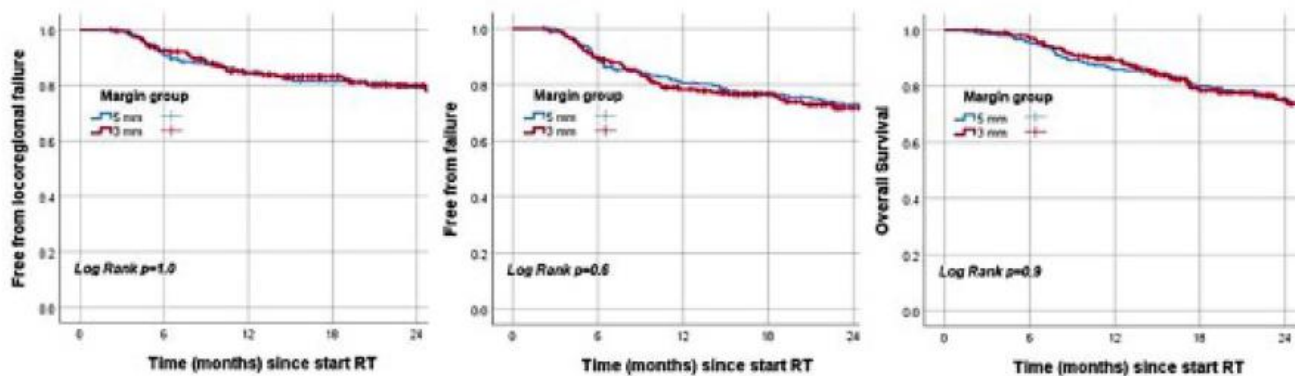


Fig. 2. The cumulative incidence of freedom from locoregional failure, freedom from any failure and overall survival of both groups.

Analisi Multivariata

La riduzione dei margini si è rilevata predittiva in modo indipendente per la riduzione di qualsiasi tossicità acuta di grado 3; per la mucosite acuta di grado 3, disfagia acuta e tardiva di grado 3 nell'analisi multivariata.

Dose agli organi a rischio

Una riduzione significativa della dose media è stata raggiunta sia per le ghiandole parotidi che per i muscoli costrittori e una tendenza verso la significativa riduzione della dose alla laringe e alla cavità orale. Riducendo l'espansione CTV-PTV da 5 a 3 mm si è abbassata la dose media di radiazioni a queste strutture di 2,7-4,3 Gy.

Per i malati di cancro laringeo, è stata osservata una riduzione significativa della dose per entrambe le ghiandole parotidiche e la cavità orale. (tabella 4)

Tabella 4 : dosi agli OARs nei 2 gruppi di trattamento

OAR:	Ipsilateral PG		Contralateral PG		Oral cavity		Constrictor muscle		Larynx	
	Mean dose in Gy	p^*	Mean dose in Gy	p^*	Mean dose in Gy	p^*	Mean dose in Gy	p^*	Mean dose in Gy	p^*
All subsites										
3 mm	32.7	0.005	16.6	<0.001	30.2	0.089	47.3	0.015	46.0	0.071
5 mm	36.9		20.9		32.9		51.3		49.1	
Oropharynx										
3 mm	36.6	0.004	17.9	0.01	37.8	0.05	48.3	0.2	44.8	0.017
5 mm	41.7		21.9		41.4		50.5		48.7	
Larynx										
3 mm	20.0	0.014	12.9	<0.001	11.5	0.028	58.0	0.11		
5 mm	25.1		18.4		15.6		60.9			
Hypopharynx										
3 mm	28.5	0.07	19.0	0.09	21.1	0.067	59.5	0.3	61.2	1
5 mm	38.4		24.6		28.9		63.4		61.3	
Oral Cavity										
3 mm	34.5	0.6	17.7	0.9	48.4	0.3	33.7	0.3	33.3	0.11
5 mm	37.4		18.0		44.2		38.7		42.9	
Nasopharynx										
3 mm	43.3	0.6	31.4	0.1	35.3	0.4	51.5	0.7	46.0	0.13
5 mm	46.1		39.8		37.9		53.0		49.5	
Salivary Gland										
3 mm			4.1	0.4	21.5	0.9	23.3	0.4	23.0	0.13
5 mm			3.6		21.3		19.9		15.7	

Abbreviations: OAR: organ at risk; PG: parotid gland. * p -values were calculated using the t-test.

Discussione

All'interno delle società di radioterapia oncologica, c'è ancora una mancanza di consenso per quanto riguarda i margini ottimali dei volumi da irradiare.

La preoccupazione principale quando i margini del volume target vengono ridotti è il potenziale aumento del rischio di una non buona copertura locale e conseguentemente un aumento della ricaduta locoregionale.

Lo studio attuale ha confrontato le tossicità e gli esiti oncologici di 2 gruppi abbastanza comparabili tra loro di pazienti affetti da HNC trattati con margini di 5 mm e 3 mm e si è dimostrata una significativa riduzione della tossicità correlata alle radiazioni senza compromettere la LRC.

Nel presente studio, la riduzione del margine si è rivelata predittiva in maniera indipendente per la riduzione di qualsiasi tossicità acuta di grado 3, per la mucosite acuta di grado 3 e per la disfagia acuta e tardiva di grado 3 nell'analisi multivariata ma non per la dermatite acuta di grado 3. Tuttavia, come già riportato in letteratura, l'incidenza di dermatite acuta è stata significativamente più alta nei pazienti irradiati in combinazione con Cetuximab.

Lo studio attuale dimostra inoltre di aver raggiunto la riduzione delle dosi a diversi organi a rischio come le ghiandole parotidiche, la cavità orale, la laringe e i muscoli costrittori. Diversi studi hanno dimostrato che ridurre la dose di radiazione a queste strutture comporta una significativa riduzione delle tossicità radio-indotte, in particolare la bocca secca e la disfagia.

I risultati dello studio attuale aumentano, quindi, ulteriormente le prove che ridurre il volume da irradiare, riducendo il margine da CTV a PTV, fa sì che si ottenga una riduzione della tossicità pur mantenendo il LRC.

La presenza di grandi volumi irradiati, l'uso della chemioterapia, l'irradiazione bilaterale e la tecnica con cui la radiazione viene erogata sono i fattori predittivi più importanti della tossicità correlata alla radiazione e del deterioramento della qualità della vita nei pazienti affetti da HNC trattati con radioterapia, con o senza chemioterapia concomitante.

Nello studio in corso, i ridotti volumi di trattamento hanno portato a un profilo di tossicità favorevole e ciò dovrebbe comportare una diminuzione dell'incidenza e della gravità della tossicità tardiva, poiché i pazienti con gravi tossicità acute sono considerati a rischio di sviluppare gravi effetti collaterali tardivi, i cosiddetti effetti tardivi consequenziali.

Inoltre, ridurre il margine CTV-PTV porta a una dose di radiazioni integrata ridotta e potrebbe successivamente portare a una riduzione dello sviluppo del cancro indotto, aspetto ad oggi, importante in quanto sempre più pazienti con HNC vivono più a lungo come risultato di un miglioramento del risultato oncologico e anche a causa della crescente incidenza tra i giovani della neoplasia orofaringea HPV correlata.

In conclusione, la riduzione del margine da CTV a PTV da 5 a 3 mm comporterebbe una riduzione della frequenza, della severità e della durata della tossicità correlata alle radiazioni senza compromettere l'outcome oncologico.

I risultati dello studio attuale aumentano le evidenze che un margine di 3 mm da CTV a PTV combinato con l'uso della image-guided VMAT è sicuro poiché si ottiene un profilo di tossicità favorevole mantenendo un buon livello di LRC.