



Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica



## **Bilateral vs ipsilateral adjuvant radiotherapy in patients with cancer of unknown primary of the head and neck: An analysis of the clinical outcome and radiation-induced side effects**

Nguyen-Son Le<sup>1</sup> | Stefan Janik MD, PhD<sup>1</sup> | Helmut Simmel MD<sup>2</sup> |  
Boban M. Erovic MD, PD, MBA<sup>3</sup>

*A CURA DI GIUSEPPE CARLO IORIO E STEFANIA MARTINI*

***Radioterapia adiuvante con volumi monolaterali (ipsi-) o bilaterali in pazienti con focus primitivo ignoto del distretto cervico-cefalico. Un'analisi degli outcome clinici e degli effetti collaterali radio-indotti.***

***Le N-S, Janik S, Simmel H, Erovic BM. Head & Neck. 2019;1–10. <https://doi.org/10.1002/hed.25637>***

### **ABSTRACT**

***Scopo:*** Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare e confrontare la radioterapia adiuvante ipsilaterale (iRT) e bilaterale (bRT) in pazienti con focus primitivo ignoto (CUP) del distretto cervico-cefalico.

***Materiali e Metodi:*** Sopravvivenza generale (OS), sopravvivenza libera da recidiva (RFS) ed effetti collaterali indotti da radiazioni sono stati valutati in 76 pazienti con CUP sottoposti ad iRT (n = 29) o bRT (n = 47).

***Risultati:*** Ad un follow-up mediano di 41 mesi, la OS a 5 anni (5-yrs OS) e la RFS erano rispettivamente del 67,9% e del 71,5%. Non è stata trovata nessuna differenza statisticamente significativa tra iRT e bRT per quanto riguarda la 5-yrs OS, la RFS, l'insorgenza del primitivo e le metastasi a distanza. L'analisi degli effetti collaterali acuti indotti da radiazioni ha mostrato un beneficio significativo della iRT.

***Conclusioni:*** La bRT non ha dimostrato vantaggi significativi relativamente agli endpoint esaminati, la iRT può pertanto essere raccomandata per il trattamento adiuvante dei pazienti affetti da CUP del distretto cervico-cefalico.

## INTRODUZIONE

Il CUP del distretto cervico-cefalico è una presentazione di malattia rara, definita come riscontro di metastasi linfonodali da tumore primitivo a sede sconosciuta.

La diagnosi di un CUP rappresenta una grande sfida per i pazienti e per i medici a causa della localizzazione sconosciuta del tumore primario ed il timore del paziente del rischio di recidiva. Il tumore primitivo rimane sconosciuto nel 2%-9% dei casi di metastasi linfonodali cervicali, nonostante esami diagnostici approfonditi (MRI,PET). Le metastasi linfonodali sono più comunemente da carcinomi a cellule squamose (SCC) (53% -80%), seguiti da carcinomi indifferenziati (13% -14%) e adenocarcinomi (13%), e più frequentemente localizzate ai livelli laterocervicali II e III (>50%). L'attuale procedura terapeutica standard prevede la personalizzazione del trattamento in base all'andamento della malattia e allo status clinico del paziente. La strategia standard di trattamento include dissezione del collo (ND) e radioterapia adiuvante (RT). La chemioterapia (CHT) può essere utilizzata in svariati settings: neoadiuvante, concomitante o adiuvante.

Il quesito principale , nonché più dibattuto in letteratura è relativo ai volumi della radioterapia, mono o bilaterali. Grazie a volumi bilaterali si prevede un maggior controllo delle recidive e maggiori possibilità di trattare il primitivo. La iRT è associata a minori effetti collaterali radio-indotti, maggior compliance del paziente e miglior qualità della vita(QoL).

L'obiettivo principale dello studio è di analizzare e confrontare **iRT e bRT**, così da stabilire una indicazione al tipo di RT per i pazienti con CUP, ponendo il focus sul risultato oncologico e sugli effetti collaterali indotti dalle radiazioni.

## **MATERIALI E METODI**

Dal 1993 in poi, è stata posta diagnosi di CUP in 94 pazienti presso i dipartimenti di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Maxillo Facciale dell'Ospedale Generale di Vienna (Ospedale universitario dell'Università di Medicina di Vienna), l'ospedale Kaiser-Franz-Josef (Vienna), l'ospedale di Hanusch (Vienna) e Rudolfstiftung Teaching Hospital (Vienna).

Tutti i pazienti sono stati trattati chirurgicamente prima della RT. La dissezione linfonodale (ND) unilaterale e bilaterale sono state eseguite rispettivamente in 51 (67,1%) e in 15 (19,7%) pazienti.

Ben 47 pazienti (61,8%) hanno ricevuto bRT e 29 pazienti (38,2%) iRT. La CT è stata somministrata in 33 (43,4%) pazienti. La 3D-CRT, la IMRT o la VMAT hanno previsto una dose di radiazioni mediana di 60 Gy. La regione controlaterale di bRT è stata irradiata con una dose mediana di 53 Gy.

Gli effetti collaterali acuti sono stati suddivisi in base alla dose raggiunta durante in trattamento (15-26 Gy, 27-50 Gy, 51 Gy fino al termine della RT), mentre gli effetti collaterali tardivi sono stati analizzati a <32 giorni, 32-121 giorni, 122-365 giorni, 366-1095 giorni e > 3 anni dal termine della RT.

Inizialmente, i pazienti venivano generalmente ri-valutati a 4-6 settimane dal completamento della terapia. Con l'assenza di sintomi, gli intervalli degli appuntamenti di follow-up sono stati progressivamente estesi a 3 mesi (nei primi 2 anni) e poi a 6 mesi (nel 3° -5° anno). Dal 5° anno, i controlli sono stati programmati una volta all'anno.

**TABLE 1** Diagnostic and treatment methods

	Number of patients (%)
<b>Imaging diagnostics</b>	
CT head and neck	68 (89.5%)
CT chest	46 (60.5%)
CT abdomen	42 (55.3%)
MRI	37 (48.7%)
FDG-PET-CT	54 (71.1%)
<b>Invasive diagnostics</b>	
Fine needle aspiration	23 (30.3%)
Panendoscopy	71 (93.4%)
Tonsillectomy	30 (39.5%)
<b>Treatment modality</b>	
Lymph node extirpation (LnEX)	38 (50.0%)
Lymph node extirpation only	10 (13.2%)
Neck dissection (ND)	66 (86.8%)
Neck dissection only	38 (50.0%)
LnEx + ND	28 (36.8%)
Radiotherapy (RT)	76 (100.0%)
Chemotherapy (CHT)	33 (43.4%)
Before RT (BCHT)	5 (6.6%)
RT-CHT	19 (25.0%)
After RT (ACHT)	8 (10.5%)
BCHT + RT-CHT + ACHT	1 (1.3%)
<b>Radiotherapy details</b>	
Ipsilateral	29 (38.2%)
Bilateral	47 (61.8%)
AKH	53 (69.7%)
KFJ	23 (30.3%)
<b>Radiotherapy dose</b>	
< 60 Gy	18 (23.7%)
60-66 Gy	47 (61.8%)
> 66 Gy	10 (13.2%)
Median	60.0
<b>Ipsilateral dose</b>	
< 60 Gy	9 (31.0%)
60-66 Gy	17 (58.6%)
> 66 Gy	3 (10.3%)
Median	60.0
<b>Bilateral dose</b>	
< 60 Gy	9 (19.1%)
60-66 Gy	30 (63.8%)
> 66 Gy	7 (14.9%)
Median (ipsilateral)	60.0
Median (contralateral)	53.0

Abbreviations: AKH, Vienna General Hospital, KFJ, Kaiser-Franz-Josef Hospital.

**TABLE 2** Patient characteristics and details of lymph node metastasis

	Number of patients (%)
<b>Sex</b>	
Male	4 (84.2%)
Female	12 (15.8%)
<b>Age (median, years)</b>	61.50
<b>Smoking history</b>	
No	33 (43.4%)
Yes	43 (56.6%)
Cigarettes per day	25.09
<b>Alcohol</b>	
No	25 (32.9%)
Yes	51 (67.1%)
<b>Cancer in family</b>	
Negative	44 (57.9%)
Positive	32 (42.1%)
<b>Follow-up time (median, months)</b>	
Total	41.00
Ipsilateral	37.00
Bilateral	51.00
<b>Site of lymph node metastases</b>	
Left	36 (47.4%)
Right	37 (48.7%)
Bilateral	3 (3.9%)
<b>Level of lymph node metastases</b>	
Level I	18 (15.9%)
Only level I	9
Level II	53 (46.9%)
Only level II	30
Level III	28 (24.8%)
Only level III	5
Level IV	7 (6.2%)
Only level IV	1
Level V	6 (5.3%)
Only level V	2
Level VI	1 (0.9%)
Only level VI	1
<b>TNM-classification</b>	
N1	11 (14.5%)
N2a	14 (18.4%)
N2b	41 (53.9%)
N2c	3 (3.9%)
N3	6 (7.9%)
M0	76 (100.0%)
Unknown	1 (1.3%)
<b>Histology</b>	
Squamous cell carcinoma	68 (89.5%)
Adeno carcinoma	2 (2.6%)
Neuroendocrine carcinoma	2 (2.6%)
Undifferentiated carcinoma	1 (1.3%)
Unknown	3 (3.9%)
<b>Grading</b>	
G1	3 (3.9%)

(Continues)

**TABLE 2** (Continued)

	Number of patients (%)
G1-G2	2 (2.6%)
G2	23 (30.3%)
G2-G3	10 (13.2%)
G3	30 (39.5%)
Unknown	8 (10.5%)

Abbreviations: N, lymph node status.

## RISULTATI

Il valore mediano di follow-up è stato di 41 mesi (range: 3-195 mesi). I pazienti sottoposti a bRT sono stati seguiti per un periodo mediano di 51 mesi, i pazienti trattati con iRT per 37 mesi. All'interno di questa coorte, 43 pazienti (56,6%) erano fumatori con una media di 25,09 sigarette al giorno. Inoltre, 51 pazienti (67,1%) hanno dichiarato consumo attivo di alcol, mentre 32 (42,1%) pazienti hanno riportato familiarità per neoplasie.

Le sedi linfonodali maggiormente coinvolte sono state II e III livello (cumulativamente 71,7%). In accordo allo staging AJCC, 11 (14,5%) pazienti sono stati classificati come N1, 14 (18,4%) come N2a, 41 (53,9%) come N2b, 3 (3,9%) come N2c e 6 (7,9%) come N3.

Il primitivo inizialmente ignoto è stato successivamente riscontrato nel 14,5% (n = 11) dei pazienti. Per quanto riguarda la localizzazione primaria, a livello del base lingua sono stati trovati 5 primitivi (di 11 totali).

Il confronto tra iRT e bRT non ha mostrato un dato statisticamente significativo per quanto riguarda la sede di insorgenza del primitivo (P = 0.422, iRT: 10,3% vs bRT: 17,0%). Le metastasi a distanza si sono verificate in 5 (6,6%) pazienti, di cui 1 caso di paziente sottoposto ad iRT e 4 casi di pazienti sottoposti a bRT (P = 0.387). Per quanto riguarda la sede delle metastasi a distanza sono state trovate nel polmone (n= 1), ossa (n= 2) e fegato (n= 1), mentre metastasi diffuse sono state rilevate in 2 pazienti dopo l'autopsia.

Le recidive regionali si sono verificate in 18 pazienti (23,7%) con un tempo mediano tra la fine della RT e la recidiva di 10 mesi.

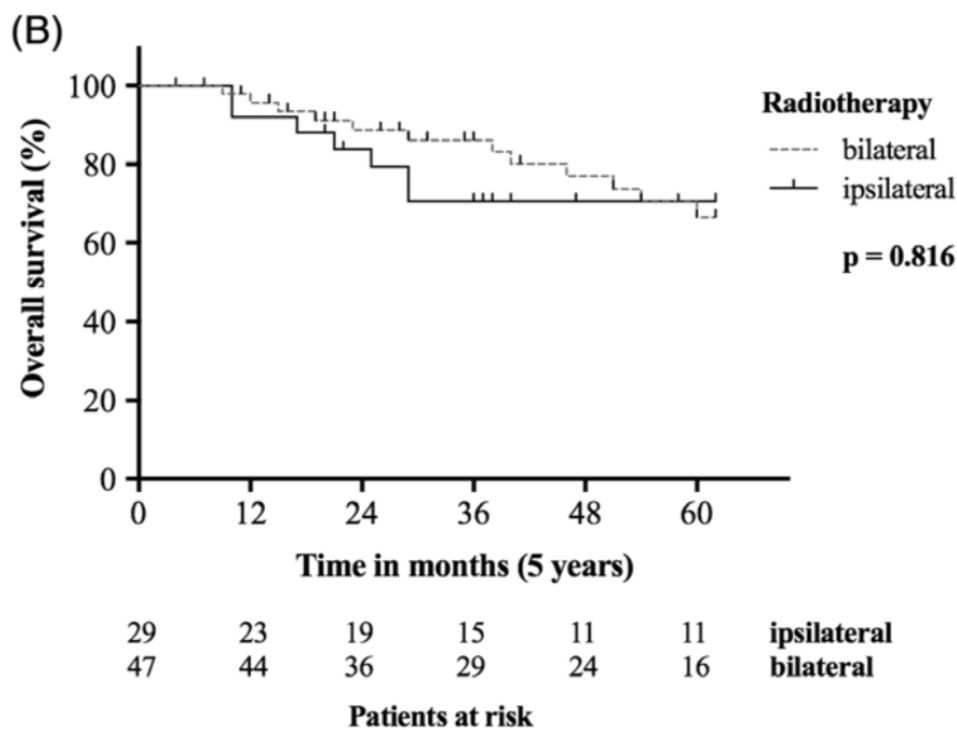
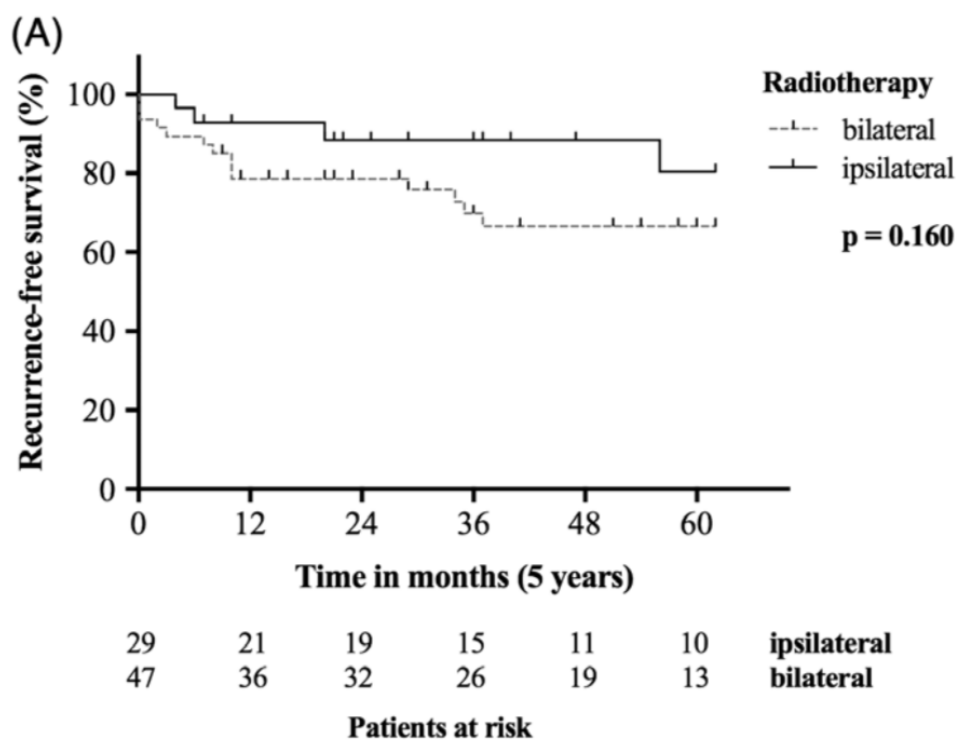
All'interno di questa coorte, il tasso di RFS a 5 anni era del 71,5%, senza significative differenze tra iRT e bRT (80,4% vs 66,6%; P = 0,160). Il tempo mediano di recidiva è stato di 9 mesi per la bRT e di 13 mesi per la iRT.

La percentuale di OSa 5 anni era del 67,9%. Il confronto tra iRT e bRT non ha portato a risultati significativi nel test log-rank relativo all'OS (66,5% vs 70,6%; P = .816).

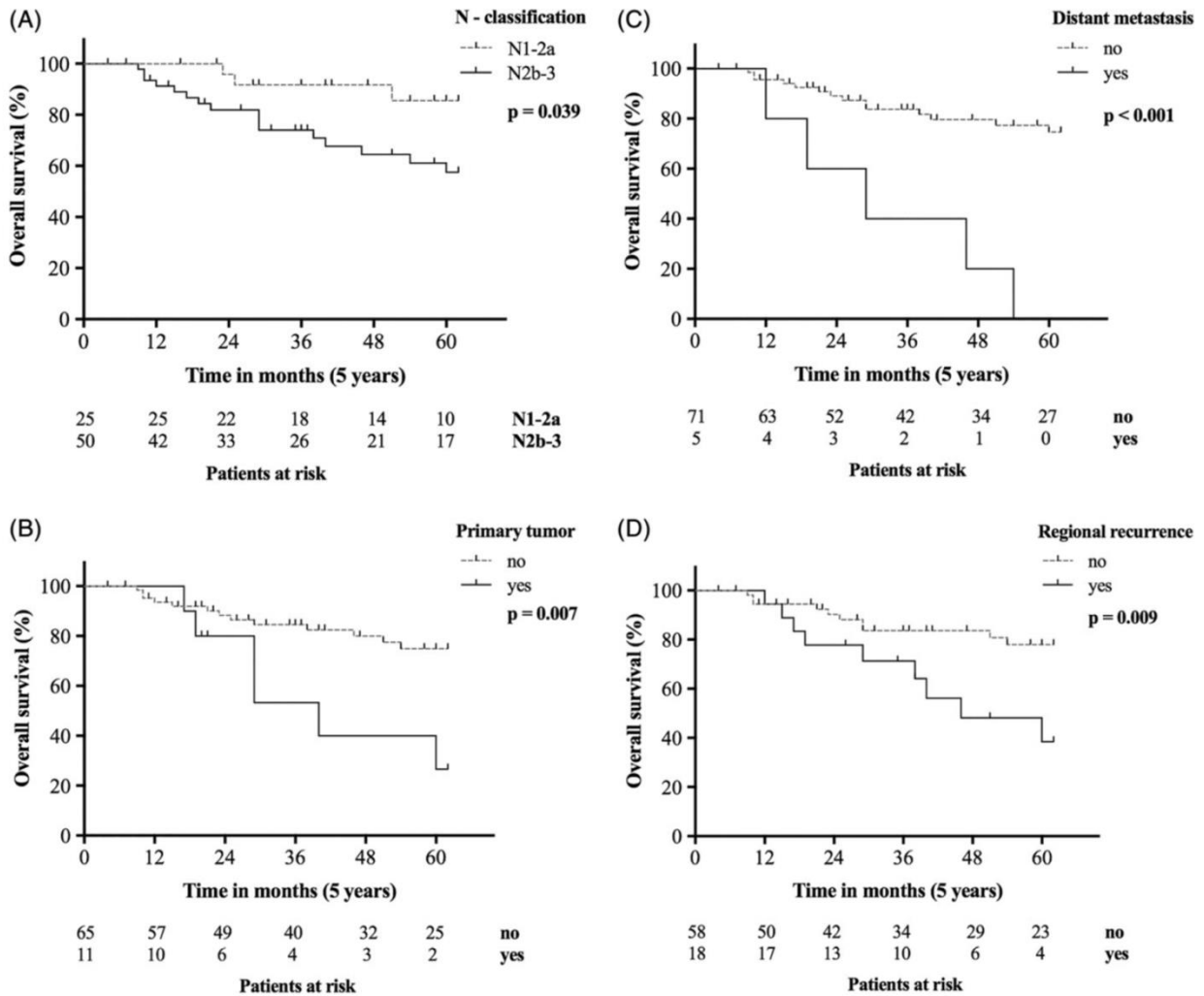
Una malattia linfonodale in stadio avanzato (N2b-N3, OS: P = .039; RFS: P = .018), l'insorgenza del tumore primario (OS: P = .007; RFS: P = .027) e la progressione a distanza (OS: P <.001; RFS: P = .032) erano associati ad un OS e RFS a 5 anni significativamente peggiori.

Tutti i 5 pazienti (6,6%) con riscontro di metastasi a distanza sono morti in media a circa 26 mesi, mentre la percentuale di OS a 5 anni è stata del 74,6% per i pazienti senza progressione sistemica.

I pazienti con recidiva regionale avevano una OS significativamente peggiore rispetto ai pazienti senza recidiva regionale (38,5% vs 77,9%, P = 0,009).



**FIGURE 1** Kaplan–Meier curves: A, 5-year regional recurrence-free survival of patients after ipsilateral and bilateral radiotherapy; B, 5-year overall survival of patients after ipsilateral and bilateral radiotherapy



**FIGURE 2** Kaplan–Meier curves: A, 5-year overall survival rate with regard to the N classification; B, 5-year overall survival and occurrence of primary tumor; C, 5-year overall survival and presence of distant metastases; and D, 5-year overall survival and regional recurrence



Tramite analisi univariata di Cox si è determinato l'impatto di potenziali fattori prognostici sulla OS. La recidiva regionale (HR = 3.141, P = .013), la sede di insorgenza del primitivo (HR = 3.468, P = .012) e la progressione a distanza (HR = 6.545, P <.001) sono emersi come fattori prognostici significativamente peggiori per l'OS .

I pazienti con N status di N2b-N3 avevano una chiara tendenza ad una peggior OS, rispetto ai pazienti con N1-2a (HR = 3.381, P = 0.053).

Il sesso, la storia di abitudine tabagica, il consumo di alcool, la familiarità per neoplasie, il grading ed il tipo di dissezione linfonodale non hanno avuto effetti significativi sull'OS. La sede di insorgenza del primitivo (HR = 2.782, P = 0.048) e le metastasi a distanza (HR = 6.834, P = 0.001) erano gli unici fattori prognostici significativi sia nell'analisi univariata che multivariata.

TABLE 4 Kaplan–Meier analyses and Cox regression analyses

	Kaplan–Meier analyses				Cox regression analyses				
	%		%		Univariate			Multivariate	
	5-year OS	P val. <sup>a</sup>	5-year RFS	P val. <sup>a</sup>	HR	P val. <sup>b</sup>	95% CI	HR	P val. <sup>c</sup>
Patient characteristics									
Sex (male vs. female)	–	.898	–	.499	0.960	.898	0.52-1.78	–	–
Smoker (no vs. yes)	–	.341	–	.314	1.567	.347	0.62-3.99	–	–
Alcohol (no vs. yes)	–	.339	–	.607	0.644	.345	0.26-1.60	–	–
CiF (no vs. yes)	–	.140	–	.174	1.956	.149	0.79-4.87	–	–
Lymph node metastases									
N1-2a vs. N2b-3		.039		.018	3.381	.053	0.98-11.61	–	–
N1-2a	84.8		92.0						
N2b-3	58.7		60.5						
G1-2 vs. G3		.815		.863	0.895	.816	0.35-2.27	–	–
G1-2	63.4		75.3						
G3	68.7		75.3						
Recurrence (no vs. yes)		.009		–	3.141	.013	1.27-7.76	2.304	.092
No	77.9		–						
Yes	38.5		–						
Primary tum. (no vs. yes)		.007		.027	3.468	.012	1.31-9.17	2.782	.048
No	74.9		75.5						
Yes	26.7		46.8						
Distant met. (no vs. yes)		<.001		.032	6.545	<.001	2.31-18.47	6.834	.001
No	74.6		74.5						
Yes	0.0		30.0						
SND vs. RND/MRND		.198		.685	3.519	.228	0.45-27.26	–	–
SND	91.7		83.3						
RND/MRND	66.6		72.2						

Abbreviations: CI, confidence interval; CiF, cancer in family; HR, hazard ratio; met., metastasis; MRND, modified radical neck dissection; OS, overall survival; RFS, recurrence free survival; RND, radical neck dissection; SND, selective neck dissection; tum., tumor; val., value.

<sup>a</sup> Kaplan–Meier analyses,

<sup>b</sup> Univariate Cox regression analyses,

<sup>c</sup> Multivariate Cox regression analyses.

Tra gli eventi avversi acuti più comuni: alterazioni cutanee (RTOG, grado 1-4: 92,1%) e mucosite (grado 1-4: 76,3%), a seguire disfagia (grado 1-4: 69,7%), disgeusia (grado 1-4: 46,1%), xerostomia (grado 1-4: 44,7%), perdita di peso (grado 1-4: 32,9%) e tossicità laringea (RTOG, grado 1-4: 18,4%).

Il test del chi quadro ha mostrato differenze significative tra iRT e bRT per quanto riguarda disfagia (P = .038, grado 1-4: bRT: 80,9% vs iRT: 51,7%) e mucosite (P = .023, grado 1-4: bRT: 88,2% vs iRT: 58,6%).

TABLE 5 Radiation-induced acute side effects

		n	Total occurred acute side effects								P value				
			%								T n = 76	T1 n = 68	T2 n = 70	T3 n = 74	
			G 0	G 0-1	G 1	G 1-2	G 2	G 2-3	G 3	G 3-4					G 4
DPH	I	29	48.3	0.0	24.1	10.3	6.9	0.0	6.9	3.4	0.0	.038	.124	.010	.368
	B	47	19.1	4.3	14.9	8.5	27.7	10.6	12.8	2.1	0.0				
	T	76	30.3	2.6	18.4	9.2	19.7	6.6	10.5	2.6	0.0				
XER	I	29	72.4	–	24.1	0.0	3.4	0.0	0.0	–	0.0	.052	.590	.269	.170
	B	47	44.7		19.1	2.1	21.3	4.3	8.5	0.0	0.0				
	T	76	55.3		21.1	1.3	14.5	2.6	5.3		0.0				
SKIN	I	29	3.4	–	48.3	17.2	31.0	0.0	0.0	–	0.0	.475	.005	.187	.908
	B	47	10.6		36.2	12.8	31.9	4.3	4.3	0.0	0.0				
	T	76	7.9		40.8	14.5	31.6	2.6	2.6		0.0				
MUC	I	29	41.4	0.0	17.2	3.4	17.2	13.8	6.9	–	0.0	.023	.049	.017	.117
	B	47	12.8	4.3	6.4	12.8	42.6	12.8	8.5	0.0	0.0				
	T	76	23.7	2.6	10.5	9.2	32.9	13.2	7.9		0.0				
DYG	I	29	58.6	–	20.7	–	20.7	–	–	–	–	.439	.498	.835	.593
	B	47	51.1		34.0		14.9								
	T	76	53.9		28.9		17.1								
LRX	I	29	96.6	–	0.0	–	3.4	–	0.0	–	0.0	.060	.177	.122	.295
	B	47	72.3		14.9		10.6		2.1	0.0	0.0				
	T	76	81.6		9.2		7.9		1.3		0.0				
WGH	I	29	62.1	–	31.0	–	6.9	–	0.0	–	–	.527	–	–	–
	B	47	70.2		27.7		2.1		0.0		0.0				
	T	76	67.1		28.9		3.9		0.0		0.0				
VOM	I	29	96.6	–	0.0	–	3.4	–	0.0	–	0.0	.200	–	–	–
	B	47	100.0		0.0		0.0		0.0		0.0				
NAU	I	29	89.7	–	0.0	–	6.9	–	3.4	–	–	.540	.285	.943	.239
	B	47	85.1		6.4		4.3		4.3		–				
DRH	I	29	100.0	–	0.0	–	0.0	–	0.0	–	0.0	.429	.442	–	–
	B	47	97.9		2.1		0.0		0.0		0.0				
OBS	I	29	100.0	–	0.0	–	0.0	–	0.0	–	0.0	.429	.442	.425	–
	B	47	97.9		0.0		2.1		0.0		0.0				
APP	I	29	82.8	–	13.8	–	3.4	–	0.0	–	0.0	.298	.186	.307	.606
	B	47	93.6		4.3		2.1		0.0		0.0				
VER	I	29	93.1	–	3.4	–	3.4	–	0.0	–	–	.410	–	–	–
	B	47	97.9		2.1		0.0		0.0		0.0				
TEMP	I	29	96.6	–	0.0	–	3.4	–	0.0	–	0.0	.326	–	.425	–
	B	47	97.9		2.1		0.0		0.0		0.0				
SLE	I	29	100.0	–	0.0	–	0.0	–	0.0	–	–	.429	–	–	–
	B	47	97.9		2.1		0.0		0.0		0.0				
ALO	I	29	89.7	–	6.9	–	3.4	–	0.0	–	0.0	.080	.186	.070	.197
	B	47	100.0		0.0		0.0		0.0		0.0				

Abbreviations: ALO, alopecia; APP, appetite; B, bilateral RT; DPH, dysphagia; DRH, diarrhea; DYG, dysgeusia; G, Grade; I, ipsilateral RT; LRX, laryngeal alteration; MUC, mucositis; n, number of patients; NAU, nausea; OBS, obstipation; SKIN, skin alteration; SLE, sleep disorder; T, total; T1, 15-26 Gy; T2, 27-50 Gy; T3, 51-end of RT; TEMP, body temperature/fever; VER, vertigo; VOM, vomiting; WGH, weight loss; XER, xerostomia.

L'effetto collaterale tardivo più frequente è stata lo xerostomia, che si è verificata nel 68,6% (n = 35) dei pazienti. Il confronto delle modalità di RT non ha mostrato differenze significative. La disfagia (grado 3: n = 2, 4,0%) e la xerostomia (grado 3: n = 1, 2,0%) sono stati gli effetti collaterali tardivi con grado maggiore.

La valutazione clinica effettuata al termine dell'irradiazione (<32d, 32-121d, 122-365d, 366-1095d e> 3 anni) ha portato ad evidenziare una differenza significativa tra iRT e bRT esclusivamente per la xerostomia (P = .021, grado 1 -4: iRT: 20,0% vs bRT: 76,2%) per il periodo di 32-121 giorni dopo RT.

TABLE 6 Radiation-induced late side effects

	n		Total occurred late side effects								P value						
			%								n	T 51	T1 42	T2 36	T3 30	T4 26	T5 20
			G 0	G 0-1	G 1	G 1-2	G 2	G 2-3	G 3	G 4							
DPH	19	I	89.5	0.0	5.3	0.0	0.0	0.0	5.3	0.0	.656	.532	.502	.392	.498	.416	
	32	B	75.0	9.4	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	0.0							
	51	T	80.4	5.9	3.9	2.0	2.0	2.0	3.9	0.0							
XER	19	I	47.4	10.5	21.1	5.3	5.3	5.3	5.3	0.0	.264	.358	.021	.730	.401	.536	
	32	B	21.9	6.3	40.6	15.6	12.5	3.1	0.0	0.0							
	51	T	31.4	7.8	33.3	11.8	9.8	3.9	2.0	0.0							
SKIN	19	I	78.9	5.3	15.8	-	0.0	-	0.0	0.0	.888	.539	.270	.463	.420	.209	
	32	B	75.0	6.3	15.6		3.1		0.0	0.0							
	51	T	76.5	5.9	15.7		2.0		0.0	0.0							
MUC	19	I	89.5	10.5	0.0	-	0.0	-	0.0	0.0	.388	.536	.540	.632	.727	.798	
	32	B	81.3	9.4	9.4		0.0		0.0	0.0							
	51	T	84.3	9.8	5.9		0.0		0.0	0.0							
DYG	19	I	73.7	-	21.1	-	5.3	-	0.0	0.0	.414	.473	.206	.160	.433	.098	
	32	B	75.0		25.0		0.0		0.0	0.0							
	51	T	74.5		23.5		2.0		0.0	0.0							
LRX	19	I	94.7	-	5.3	-	0.0	-	0.0	0.0	.597	.564	.290	-	-	.402	
	32	B	90.6		9.4		0.0		0.0	0.0							
	51	T	92.2		7.8		0.0		0.0	0.0							

Abbreviations: B, bilateral RT; DPH, dysphagia; DYG, dysgeusia; G, Grade; I, ipsilateral RT; LRX, laryngeal alteration; MUC, mucositis; n, number of patients; SKIN, skin alteration; T, total; T1, <32d; T2, 32-121d; T3, 122-365d; T4, 366-1095d; T5, 3 years; XER, xerostomia.

## DISCUSSIONE

In questo studio, il confronto tra iRT e bRT RT non è stato statisticamente significativo per quanto riguarda OS e RFS. Tuttavia, mentre i dati per la 5-years OS sono stati sovrapponibili per entrambe le modalità, la RFS a 5 anni ha mostrato una tendenza favorevole per la iRT.

Sinnathamby et al. ritengono che l'irradiazione ipsilaterale sia sufficiente, poiché sono stati sviluppati metodi diagnostici moderni per una stadiazione TNM accurata ed affidabile ed inoltre i pazienti vengono così risparmiati intermini di tossicità legate a volumi più estesi. D'altra parte, le moderne tecniche di RT, come IMRT e VMAT, riducono la tossicità per gli OARs.

Gli effetti collaterali delle terapie hanno un'influenza significativa sulla qualità di vita del paziente.

In questo studio, si possono osservare i benefici significativi della iRT per quanto riguarda gli effetti collaterali acuti. Nelle analisi univariate, la disfagia e la mucosite si

sono verificate in modo significativamente più frequente dopo bRT. La xerostomia, la tossicità laringea e l'alopecia hanno mostrato una tendenza favorevole per la iRT. Al contrario, per gli effetti collaterali tardivi non si è manifestata alcuna differenza significativa tra entrambe le strategie di RT.

Liu et al. raccomandano di optare per volumi estesi di RT senza far pesare eccessivamente la tossicità nella scelta terapeutica, in quanto gli effetti collaterali acuti sono solitamente gestibili clinicamente.

Basandosi sulla significativa differenza statistica circa gli effetti collaterali radio-indotti e sulla tendenza favorevole per la iRT relativamente alle recidive locali, la iRT si è dimostrata una strategia di trattamento accettabile con un minor treatment burden per i pazienti e un aumento susseguente della QoL. La iRT può essere raccomandata per il trattamento terapeutico in caso di metastasi linfonodali da CUP. Tuttavia, uno studio prospettico e randomizzato si rende a tal punto essenziale per ottenere maggiori evidenze.

## **CONCLUSIONI**

In attesa di maggiori evidenze, la strategia terapeutica deve essere personalizzata tenendo in considerazione le condizioni generali del paziente ed i fattori prognostici, cercando di raggiungere le maggiori chances curative senza gravare il paziente con un maggior treatment burden ed una peggior QoL, con conseguente minor compliance ai trattamenti.

## **References principali**

1. Straetmans J, Vent J, Lacko M, et al. Management of neck metastases of unknown primary origin united in two European centers. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:195-205.
2. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D- glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 123:294-301.
3. Lanzer M, Bachna-Rotter S, Graupp M, et al. Unknown primary of the head and neck: a long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43:574-579.
4. Boscolo-Rizzo P, Gava A, Da Mosto MC. Carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an occult primary tumor: the outcome after combined- modality therapy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1575-1582.
19. Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1997;9: 322-329.

21. Liu X, Li D, Li N, Zhu X. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7:78736-78746.