



Individualized treatment of head neck squamous cell carcinoma patients aged 70 or older with radiotherapy alone or associated to cisplatin or cetuximab: impact of weekly radiation dose on loco-regional control

Liliana Belgioia^{1,2} · Almalina Bacigalupo² · Francesco Missale^{3,4} · Stefania Vecchio⁵ · Ilaria Chiola¹ · Serena Callegari¹ · Elisa Verzanini¹ · Giorgio Peretti^{3,4} · Renzo Corvò^{1,2}

Received: 7 February 2019 / Accepted: 18 March 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

A cura di Vincenzo Burgio

ABSTRACT

Lo scopo dello studio è valutare se, in pazienti anziani affetti da HNC (head and neck cancer), il controllo loco-regionale (LRC) sia influenzato dalla dose media di radiazioni settimanale (AWD). Dal 2009 al 2017 sono stati analizzati 150 pazienti anziani con HNC. L'AWD è stata calcolata dividendo la dose totale in Gray per il tempo complessivo di trattamento in settimane. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi: Gruppo 1 (70-75 anni) e Gruppo 2 (> 75 anni). L'endpoint primario è il LRC; endpoint secondari sono la sopravvivenza globale (OS) e la compliance al trattamento. L'età media è di 76 anni (range 70-92), con una distribuzione dei pazienti per età di 72 e 78 pazienti nel Gruppo 1 e nel Gruppo 2, rispettivamente; il follow-up mediano è stato di 23 mesi. Il valore ottimale di AWD per LRC è 9.236 ($p = 0.018$). La sopravvivenza mediana è stata di 73 mesi. Nell'analisi di sopravvivenza univariata un PS basso ($p = 0,005$), T3-T4 ($p = 0,021$), Stadio III-IV ($p = 0,046$) e AWD^{Basso} (<9,236) ($p = 0,018$) sono significativamente associati a minor LRC; PS basso ($p < 0,001$) e Gruppo 2 ($p = 0,006$) sono anche associati a OS ridotta. Nei pazienti trattati con sola radioterapia, AWD^{Low} era significativamente associata a LRC più bassi ($p = 0,04$) mentre tra i pazienti chemioradioterati l'AWD non influenzava LRC ($p = 0,18$). L'analisi multivariata ha confermato il valore significativo di PS per la previsione di LRC e OS ($p = 0.035$ e $p < 0,001$, rispettivamente). Nei pazienti anziani è stato trovato che un AWD > 9.236 Gy ha un beneficio per il solo regime RT. Quando la sola radioterapia è indicata nei pazienti anziani, si dovrebbe cercare di mantenere un AWD aumentato al fine di migliorare la LRC.

INTRODUZIONE

Il carcinoma del testa-collo è il sesto tumore più comune al mondo e la maggior parte dei pazienti presenta una malattia in stadio avanzato. Circa il 50% della popolazione oncologica HNC è costituita da pazienti anziani (di età > 65 anni), questo tasso è inevitabilmente destinato ad aumentare nel tempo, specialmente nei paesi sviluppati.

I pazienti anziani con HNC hanno una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti più giovani con la stessa patologia e sembrano non beneficiare di regimi intensificati, compresa chemio o bioradioterapia. Nonostante l'incidenza sia crescente negli anziani, lo standard di cura in questo sottogruppo di pazienti rimane incerto e, ad oggi, il trattamento è largamente influenzato dalla valutazione del medico o dalle linee guida della singola istituzione. Recentemente, l'interesse nei pazienti anziani affetti da HNC è in aumento, sembra che, se adeguatamente selezionati, questi pazienti possano presentare risultati positivi paragonabili a quelli dei pazienti più giovani. Il trattamento radioterapico può rivelarsi meno efficace in pazienti fragili o in pazienti che necessitano di interruzioni durante il trattamento. Un prolungarsi della radioterapia può compromettere il controllo locale e, di conseguenza, ridurre il tasso di sopravvivenza. Vi è un considerevole rischio che i tempi di trattamento siano più lunghi negli anziani per un possibile aumento della tossicità e una minor compliance dovuta a diverse comorbidità. Finora poche esperienze hanno riportato l'impatto della durata del trattamento sul controllo locale in pazienti anziani. L'indagine sulla AWD, ovvero la dose effettiva di radiazioni erogata durante ogni settimana di radioterapia, può essere un valore predittivo della qualità del trattamento al fine di ottenere risultati terapeutici. Analizziamo retrospettivamente i risultati di una serie di pazienti anziani affetti da HNC, trattati con la sola radioterapia o associati a terapia sistemica, con l'obiettivo di valutare se il controllo loco-regionale sia influenzato dalla AWD e valutare se la prognosi in questa categoria di pazienti.

MATERIALI E METODI

Questo studio retrospettivo è stato condotto presso il reparto di Radioterapia Oncologica dell'IRCCS Policlinico San Martino di Genova.

Tra febbraio 2009 e gennaio 2017, 514 pazienti sono stati trattati per neoplasie testa-collo, abbiamo analizzato retrospettivamente tutti i pazienti con età ≥ 70 anni e carcinoma a cellule squamose. Il valore di età minimo scelto è stato di 70 anni perchè la difficoltà del programma terapeutico aumenta in pazienti anziani (70-75 anni) (Gruppo 1) e molto anziani (> 75 anni) (Gruppo 2). I pazienti sottoposti a re-irradiazione o trattamento palliativo sono stati esclusi.

Le tipologie di trattamento sono state: radioterapia esclusiva con o senza chemioterapia o terapia anti-EGFR o radioterapia adiuvante con o senza terapia sistemica dopo chirurgia primaria. Tutti i pazienti hanno ricevuto una valutazione nutrizionale prima e durante la radioterapia e sono stati discussi in riunione multidisciplinare per pianificare il trattamento ottimale e la strategia di follow-up.

Radioterapia

La TC di pianificazione è stata eseguita in posizione di trattamento con un dispositivo di immobilizzazione costituito da una maschera termoplastica a 5 punte. Il GTV è stato determinato in base alla visita clinica, all'endoscopia, alla TAC, alla risonanza magnetica o alla PET.

Il trattamento è stato erogato con un acceleratore lineare High Tech (Clinac 2100 o Trilogy, Varian, Palo Alto, CA, USA) o con Helical Tomotherapy (Accuray, Sunnyvale, CA, USA). La radioterapia conformazionale (3DCRT) e RapidArc sono state pianificate utilizzando la versione 13.5.31 di Eclipse (Varian, Palo Alto, USA), la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) è stata eseguita utilizzando il sistema di pianificazione del trattamento di Tomografia elicoidale.

I pazienti sono stati trattati con frazionamento standard (2 Gy al giorno per un totale di 66-70 Gy) o moderatamente accelerato (2,12 Gy al giorno per una dose totale di 66-69,9 Gy). Nella maggior parte dei pazienti sono stati identificati due volumi target (alto e basso rischio), in pazienti selezionati anche un volume a rischio intermedio.

La dose settimanale media (AWD) è stata calcolata dividendo la dose totale in Gy per il tempo totale di trattamento in settimane.

Terapia sistemica

Le schedule di chemioterapia prevedevano cisplatino (CDDP) (dose: 100 mg / m² ogni 3 settimane o 40 mg / m² settimanale) o cetuximab (secondo il regime Bonner) associati alla radioterapia a discrezione del medico.

Endpoint e statistiche

L'endpoint primario di questo studio osservazionale si basa sul controllo loco-regionale (LRC) e la AWD di radioterapia. Il fallimento di questo endpoint è stato definito come qualsiasi progressione o recidiva della malattia nel sito primario o nei linfonodi locoregionali. Gli endpoint secondari sono OS e la compliance al trattamento valutata come interruzioni o l'interruzione definitiva del trattamento pianificato. Le associazioni tra variabili sono state valutate mediante test di Chi Square. Le analisi di sopravvivenza univariata per LRC e OS sono state calcolate utilizzando il metodo Kaplan-Meier e le differenze nelle percentuali sono state valutate mediante test di log-rank. Il cut-off ottimale per il LRC è stato cercato da Cutoff finder. L'analisi di sopravvivenza multivariata è stata eseguita utilizzando il modello di rischio proporzionale di Cox e le stime sono state riportate come hazard ratio (HR) con intervalli di confidenza al 95% (CI). GraphPad Prism versione 6.0 (San Diego, CA, USA), IBM SPSS Statistics versione 24.0 e Cutoff Finder versione 2.1 sono stati utilizzati per l'analisi statistica e il disegno grafico. Per tutti i test è stato considerato significativo un valore $p < 0,05$.

RISULTATI

Centocinquanta pazienti anziani sono stati inclusi nell'analisi, l'età media era di 76 anni (range 70-92), la distribuzione dei pazienti per età era di 72 (48%) e 78 (52%) pazienti nel Gruppo 1 e nel Gruppo 2; il follow-up mediano è stato di 23 mesi (range 0-99). Le caratteristiche dei pazienti categorizzate per età sono riportate nella Tabella 1. I pazienti del Gruppo 1 (70-75 anni) sono stati sottoposti a RT-CT concomitante e trattati con IMRT in numero maggiore rispetto a quelli del Gruppo 2 ($p = 0,000$ e $0,002$, rispettivamente), inoltre i pazienti del Gruppo 1 avevano stadio di malattia inferiore ($p = 0,0192$) e PS più alto ($p = 0,037$), mentre non sono state osservate differenze significative sui linfonodi o stadiazione generale o finalità del trattamento ($p > 0,05$). 58 pazienti (38,6%) sono stati trattati con terapia sistemica associata a RT: 26 pazienti con Cetuximab e 34 con cisplatino (17 settimanale e 17 CDDP q21).

Tabella 1

Variabile	Tutti	Gruppo 1 (70-75 anni)	Gruppo 2 (> 75 anni)	<i>p</i>
	<i>n.</i> (%)	<i>n.</i> (%)	<i>n.</i> (%)	
Tutti	150 (100)	72 (48)	78 (52)	
Genere				0.345 *
Maschio	113 (75)	57 (79)	56 (72)	
Femmina	37 (25)	15 (21)	22 (28)	
PS				0.037 **
0	84 (56)	49 (68)	35 (44)	
1	49 (33)	18 (25)	31 (40)	
2	14 (9)	4 (6)	10 (13)	
3	3 (2)	1 (1)	2 (3)	
Sito primario				0.003 **
Cavità orale	23 (16)	5 (7)	18 (23)	

Variabile	Tutti	Gruppo 1 (70-75 anni)	Gruppo 2 (> 75 anni)	p
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	
orofaringe	47 (33)	28 (39)	19 (24)	
Laringe	62 (43)	26 (36)	36 (46)	
hypopharynx	11 (8)	13 (18)	5 (7)	
Stadio T				0,019 *
Tis-T2	58 (39)	35 (49)	23 (29)	
T3-T4	92 (61)	37 (51)	55 (71)	
N palcoscenico				0.068 *
N0	62 (41)	24 (33)	38 (49)	
N +	88 (59)	48 (67)	40 (51)	
Palcoscenico				0,837 *
0-II	28 (19)	14 (19)	14 (18)	
III-IV	122 (81)	58 (81)	64 (82)	
RT				1.000 *
adiuvante	37 (25)	18 (25)	19 (24)	
Radicale	113 (75)	54 (75)	59 (76)	
Tecniche RT				0,002 *
3DCRT	75 (50)	26 (36)	49 (63)	
IMRT	75 (50)	46 (64)	29 (37)	
Programma RT				1.000 *
Standard	103 (69)	49 (68)	54 (69)	
Leggero accelerato	47 (31)	23 (32)	24 (31)	
Terapia sistemica				<0,0001 **
No	92 (61)	30 (42)	62 (80)	
cetuximab	25 (17)	17 (23)	8 (10)	
Chemioterapia	33 (22)	25 (35)	8 (10)	
Trattamento completato				0,747 **

Variabile	Tutti	Gruppo 1 (70-75 anni)	Gruppo 2 (> 75 anni)	p
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	
sì	140 (93)	68 (94)	72 (92)	
No	10 (7)	4 (6)	6 (8)	

* Valore *P* stimato dal test esatto di Fisher

** Valore *P* stimato dal test quadrato Chi

Per quanto riguarda la valutazione della compliance, 38 pazienti (25,3%) hanno interrotto temporaneamente il trattamento RT per tossicità per un tempo mediano di 1 giorno (range 1-9), 20 pazienti del Gruppo 1 e 18 del Gruppo 2 ($p = 0,508$). Il 93% dei pazienti ha completato l'intero ciclo di radioterapia pianificato, 10 pazienti (4 nel gruppo 1 e 6 nel gruppo 2, $p = 0,74$) con età media di 78 anni (range 71-88) hanno interrotto definitivamente il trattamento pianificato.

Analisi di sopravvivenza

L'AWD è stata valutata per tutti i pazienti esclusi coloro che non hanno completato la RT. Per i pazienti che hanno portato a termine il trattamento (140 pazienti, 93%) è stata eseguita un'analisi di sopravvivenza univariata e multivariata. L'AWD media era pari a $9,28 \pm 0,92$, compreso tra 3,84 e 12,07. Il cut-off di AWD per LRC era 9.236 ($p = 0.018$).

Nell'analisi di sopravvivenza univariata PS basso ($p = 0,005$), T3-T4 ($p = 0,021$), Stadio III-IV ($p = 0,046$) e AWD^{Basso} ($<9,236$) ($p = 0,018$) sono significativamente associati con minore LRC; PS basso ($p < 0,001$) e Gruppo 2 ($p = 0,006$) sono inoltre associati a OS inferiore (tabelle 2, 3).

I pazienti trattati con sola radioterapia AWD^{Low} hanno un LRC inferiore ($p = 0,04$), mentre nei pazienti trattati con chemioterapia concomitante l'AWD non ha influenzato LRC ($p = 0,18$). Inoltre, solo per i pazienti in stadio III-IV trattati con intento radicale, l'aggiunta della chemioterapia ha un significativo impatto su LRC e OS. Nessuna correlazione è stata trovata tra AWD e dose totale di RT ($p = 0,68$). L'analisi multivariata ha confermato il valore significativo indipendente di PS per la previsione di LRC e OS ($p = 0.035$ e $p < 0.001$, rispettivamente) come mostrato nelle Tabelle 2, 3.

Tabella 2

Analisi di sopravvivenza univariata e multivariata per controllo loco-regionale (LRC)

Variabile	n.(%)	Analisi di sopravvivenza univariata		Analisi di sopravvivenza multivariata	
		LRC a 5 anni (%)	p	HR (95% CI)	p
Genere			0,403	-	-
Maschio	103 (74)	67,6		-	-
Femmina	37 (26)	62,1		-	-
Fascia di età			0,729	-	-
Gruppo 1	68 (49)	67,9		-	-
Gruppo 2	72 (51)	64,1		-	-

Variabile	n .(%)	Analisi di sopravvivenza univariata		Analisi di sopravvivenza multivariata	
		LRC a 5 anni (%)	p	HR (95% CI)	p
PS			0,005		0,032
0	82 (59)	76,4		1	
1	45 (32)	56,7		1,91 (0,97-3,75)	
2	13 (9)	33,6		3,10 (1,24-7,74)	
Sito primario			0,886	-	-
Cavità orale	22 (17)	74,2		-	-
orofaringe	42 (31)	71,3		-	-
Laringe	56 (42)	62,5		-	-
hypopharynx	14 (10)	56,3		-	-
Stadio T			0,022		0,84
Tis-T2	55 (39)	79,4		1	
T3-T4	85 (61)	57,4		0,92 (0,41-2,05)	
N palcoscenico			0,605	-	-
N0	56 (40)	68,6		-	-
N +	84 (60)	64		-	-
Palcoscenico			0,012		0,11
0-II	27 (19)	90,9		1	
III-IV	113 (81)	60,1		2,95 (0,80-10,93)	
RT			0,500	-	-
adiuvante	36 (26)	54,7		-	-
Radicale	104 (74)	69,1		-	-
Tecnica RT			0,432	-	-
3DCRT	68 (49)	70,9		-	-
IMRT	72 (51)	59,6		-	-
AWD			0,017		0,07

Variabile	n .(%)	Analisi di sopravvivenza univariata		Analisi di sopravvivenza multivariata	
		LRC a 5 anni (%)	p	HR (95% CI)	p
alto	91 (65)	74,9		1	
Basso	49 (35)	48.6		1,78 (0,96-3,30)	
CHT (Stadio III-IV; radicale)			0,0181	-	-
No	35 (43)	45.3		-	-
cetuximab	20 (24)	71.2		-	-
Chemioterapia	27 (33)	81,1		-	-

Tabella 3

Analisi di sopravvivenza univariata e multivariata per la sopravvivenza globale (OS)

Variabile	n .(%)	Analisi di sopravvivenza univariata		Analisi di sopravvivenza multivariata	
		Sistema operativo quinquennale (%)	p	HR (95% CI)	p
Genere			0,169	-	-
Maschio	103 (74)	54,1		-	-
Femmina	37 (26)	42.7		-	-
Gruppo			0.006		0,084
Gruppo 1	68 (49)	63,4		1	
Gruppo 2	72 (51)	40.8		1,62 (0,94-2,80)	
PS			<0,0001		0.001
0	82 (59)	67.3		1	
1	45 (32)	39.3		1,79 (1,0-3,2)	
2	13 (9)	7.7		4.2 (2.0-8.8)	
Sito primario			0.101	-	-
Cavità orale	22 (17)	31.1		-	-
orofaringe	42 (31)	56.8		-	-
Laringe	56 (42)	58.1		-	-

Variabile	n .(%)	Analisi di sopravvivenza univariata		Analisi di sopravvivenza multivariata	
		Sistema operativo quinquennale (%)	p	HR (95% CI)	p
hypopharynx	14 (10)	34.7		-	-
Stadio T			0.097	-	-
Tis-T2	55 (39)	65,2		-	-
T3-T4	85 (61)	42.4		-	-
N palcoscenico			0,192	-	-
N0	56 (40)	62.5		-	-
N +	84 (60)	42.8		-	-
Palcoscenico			0.044		0,139
0-II	27 (19)	76.5		1	
III-IV	113 (81)	44.4		1,78 (0,83-3,78)	
RT			0.311	-	-
adiuvante	36 (26)	33.6		-	-
Radicale	104 (74)	55.39		-	-
Tecnica RT			0,915	-	-
3DCRT	68 (49)	51,8		-	-
IMRT	72 (51)	49.3		-	-
AWD			0.096	-	-
alto	91 (65)	55.6		-	-
Basso	49 (35)	41.6		-	-
CHT (Stadio III-IV; radicale)			0.001	-	-
No	35 (43)	31.2		-	-
cetuximab	20 (24)	36.8		-	-
Chemioterapia	27 (33)	81.9		-	-

DISCUSSIONE

I risultati di questa analisi suggeriscono che l'AWD dovrebbe essere un parametro prioritario da considerare per i pazienti anziani trattati con radioterapia non associati a terapia sistemica. In precedenza, Dragovic et al. hanno analizzato 601 pazienti trattati con diverse schedule di trattamento radioterapico, con o senza chemioterapia, e hanno rilevato un migliore controllo loco-regionale in quei pazienti sottoposti a RT esclusivo con AWD > 10 Gy. Come nel nostro studio, l'AWD non è stato identificato significativo per i pazienti trattati con chemoradioterapia concomitante (sia cisplatino che cetuximab). La peculiarità della nostra analisi è rappresentata dalla selezione di pazienti anziani, che rappresentano una popolazione critica. In HNC è riconosciuto come il tempo complessivo del trattamento rappresenti un importante fattore prognostico, soprattutto per quanto riguarda il controllo locale. Pertanto sono stati studiati frazionamenti radioterapici diversi che accelerano la durata del trattamento. Allo stesso tempo, un prolungamento del trattamento può causare interruzioni dello stesso e una conseguente riduzione del controllo locale e della sopravvivenza.

Il livello di evidenza sul trattamento radiochemioterapico in pazienti anziani con HNC è ancora basso. In questo contesto, dobbiamo ricordare il recente aggiornamento della meta-analisi MARCH che ha dimostrato nei pazienti affetti da HNC un'interazione significativa tra l'effetto sulla sopravvivenza globale e regimi di frazionamento non standard con una differenza assoluta dell'8,1% per il gruppo iperfrazionato (dove l'AWD è generalmente alto).

Inoltre, un problema importante nei pazienti anziani è la tendenza verso un trattamento meno aggressivo. Questo probabilmente è legato a diversi fattori, in particolare alla evidenza scientifica che l'aggiunta di una terapia sistemica incluso il cetuximab alla radioterapia non conferisce alcun vantaggio nella popolazione anziana. D'altro canto trattare con radioterapia aggressiva pazienti anziani è spesso ostacolato dalla preoccupazione per la tolleranza. È interessante notare che nella nostra esperienza i pazienti in stadio III-IV sottoposti a RT-CT o RT cetuximab hanno avuto un beneficio in LRC e l'aggiunta della chemioterapia ha avuto un impatto sul OS. A nostro parere questo dato, anche se non derivato da uno studio randomizzato, è da sottolineare come dimostrazione che un sottogruppo di pazienti anziani potrebbe, non solo, tollerare bene il trattamento combinato ma anche ottenere buoni risultati terapeutici. Dalla nostra analisi è emersa anche l'importanza del PS, probabilmente questo potrebbe essere spiegato dal fatto che i pazienti con PS peggiore non hanno ricevuto la chemioterapia e questo riflette il suo impatto sia su LRC che su OS.

A oggi, probabilmente la vera sfida è identificare quale sottogruppo di pazienti anziani possa beneficiare di una terapia più aggressiva. La decisione terapeutica dovrebbe essere basata anche su una valutazione geriatrica completa che permetta di integrare l'età funzionale nel processo decisionale. Diversi studi hanno iniziato a utilizzare la valutazione geriatrica in HNC con l'obiettivo di dividere i pazienti in 3 gruppi: fit, vulnerabili e fragili; questa classificazione è utile per scegliere i pazienti che potrebbero ricevere un trattamento "intensificato" e pazienti che probabilmente necessitano di un'implementazione di strategie di assistenza di supporto.

Sottolineiamo inoltre che la proporzione di pazienti anziani negli studi clinici è scarsa e quelli inclusi non sono rappresentativi di tutta la popolazione anziana poiché sono estremamente selezionati. Inoltre, i dati di letteratura su pazienti anziani affetti da HNC derivano tutti da sperimentazioni avviate da 20 a 50 anni fa che hanno arruolato principalmente pazienti HPV negativi con abuso di tabacco e alcol. È noto che l'incidenza di HNSCC correlata al consumo di tabacco e alcol è in diminuzione, mentre l'incidenza di SCC orofaringea correlata all'HPV è in aumento non solo nei pazienti più giovani ma anche negli anziani: pertanto i pazienti anziani HNC attuali possono rappresentare una popolazione diversa da quella analizzata negli studi.

Infine, dobbiamo considerare anche l'evoluzione delle tecniche di radioterapia come IMRT che riducono il tasso di tossicità, quindi se integriamo tutte queste osservazioni è possibile che l'indice terapeutico di pazienti anziani affetti da HNC possa aumentare nei prossimi anni.

CONCLUSIONI

Questa analisi attesta che l'AWD > 9.236 Gy è efficace nei regimi radioterapici esclusivi. Inoltre i pazienti anziani affetti da neoplasia del testa-collo possono avere sia dei buoni risultati terapeutici che una buona compliance al trattamento radioterapico. I pazienti con malattia localmente avanzata sottoposti a trattamento radiochemioterapico combinato hanno tassi di controllo loco-regionali migliori rispetto ai pazienti trattati con la sola radioterapia. Ulteriori studi basati su una migliore selezione di pazienti sono necessari al fine di migliorare la prognosi nei pazienti più anziani.