



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original article

SPECT/CT-guided elective nodal irradiation for head and neck cancer: Estimation of clinical benefits using NTCP models



Pieter D. de Veij Mestdagh^a, Tomas Janssen^a, Emmy Lamers^a, Casper Carbaat^a, Olga Hamming-Vrieze^a, Wouter V. Vogel^{a,b}, Jan-Jakob Sonke^a, Abraham Al-Mamgani^{a,*}

^a Department of Radiation Oncology, Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, The Netherlands; ^b Department of Nuclear Medicine, Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, The Netherlands

A cura di Fernando Scala e Claudio Vitale

Abstract

Background: Ad oggi, la maggioranza dei pazienti con carcinoma lateralizzato del distretto testa-collo a cellule squamose (HNSCC) viene sottoposto a trattamento radioterapico con irradiazione elettiva nodale (ENI) bilaterale, nonostante l'incidenza di recidiva regionale controlaterale dopo una ENI unilaterale sia molto bassa.

Pertanto, escludere dall'irradiazione il collo controlaterale potrebbe ridurre la tossicità, migliorando la qualità di vita dei pazienti.

L'attuale studio valuta i benefici dosimetrici di un nuovo approccio che utilizza la mappatura del drenaggio linfatico mediante SPECT / CT per selezionare i pazienti da sottoporre ad una ENI unilaterale.

Materiali e metodi: Quaranta pazienti con HNSCC lateralizzati cT1-3N0-2bM0 sono stati sottoposti a mappatura del linfodrenaggio e sono stati creati due piani di trattamento: un "vero piano" con cui i pazienti sono stati effettivamente trattati (selettivo SPECT / CT-guidato per l'irradiazione del collo omolaterale ± tutti livelli coinvolti di drenaggio controlaterale) ed un "piano virtuale" (standard secondo le linee guida istituzionali, come se lo stesso paziente fosse stato trattato bilateralmente).

Per prevedere i benefici clinici di questo nuovo approccio, sono stati utilizzati cinque modelli di probabilità per complicanze dei tessuti normali (NTCP) in modo da confrontare le dosi di radiazioni erogate agli organi a rischio clinicamente importanti tra i due piani.

Risultati: Le riduzioni della dose mediana per la ghiandola parotide controlaterale, ghiandola sottomandibolare controlaterale, laringe glottica, laringe sopraglottica, muscolo costrittore e ghiandola tiroidea erano rispettivamente 19.2, 27.3, 11.4, 9.7, 12.1 e 18.4 Gy. Riduzioni mediane dell'NTCP per xerostomia, funzione della parotide controlaterale, disfagia, ipotiroidismo ed edema laringeo erano rispettivamente del 20%, 14%, 10%, 20% e 5%.

Conclusioni: L'ENI selettiva SPECT / CT-guidata determina riduzioni significative della dose a vari organi a rischio; tale approccio dovrebbe ridurre l'incidenza e la gravità delle diverse e fastidiose tossicità radiazioni-correlate, migliorando la qualità di vita dei pazienti.

Introduzione

Ad oggi, a causa della ricca rete linfatica nella regione del testa-collo ed al fine di ridurre il rischio di recidiva regionale controlaterale (cRF), esiste la convenzione di irradiare elettivamente la gran parte di pazienti con carcinoma lateralizzato a cellule squamose (HNSCC) su entrambi i lati del collo.

Ad esempio tra il 2009 e il 2016, presso il Dipartimento di Radioterapia Oncologica del Netherlands Cancer Institute/Antoni von Leeuwenhoek (Amsterdam), dei 620 pazienti con HNSCC che avevano un'indicazione per l'irradiazione elettiva dei linfonodi (ENI) e trattati con chemio-radio, solo 43 pazienti (7%) sono stati trattati con una ENI unilaterale (dati non pubblicati).

Tuttavia, vi è una crescente evidenza secondo cui l'incidenza di cRF nell'HNSCC lateralizzato sia <10%, sia in pazienti in cui è stata applicata l'ENI unilaterale [1] che in quelli in cui la dissezione del collo era preceduta dall'asportazione del linfonodo sentinella[2-5].

L'ENI bilaterale, rispetto alla ENI unilaterale, è associata ad una maggiore incidenza di tossicità acuta e tardiva indotta da radiazioni con conseguente deterioramento della qualità della vita del paziente (QoL). Un modo per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità di queste tossicità è attraverso l'attuazione, in pazienti accuratamente selezionati, della ENI unilaterale.

A tal fine, è stato avviato lo studio SUSPECT (identificativo Clinical Trials. gov NCT02572661) con l'obiettivo di valutare la sicurezza e la fattibilità dell'ENI unilaterale in pazienti con HNSCC T1-3N0-2b lateralizzato, così come l'impatto di questo approccio sull'incidenza di cRF, tossicità e QoL [6-11].

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a mappatura del linfodrenaggio utilizzando le scansioni SPECT / CT [12]. Endpoint dello studio è la valutazione dell'impatto di dose-radiazioni erogata ai diversi organi a rischio (OAR) nelle vicinanze del tumore irradiato con una ENI unilaterale.

Sono stati creati due piani di trattamento per i primi 40 pazienti dello studio; un "piano reale" selettivo SPECT/ CT-guidato per l'irradiazione del collo omolaterale ed un "piano virtuale" standard secondo le linee guida istituzionali, come se lo stesso paziente fosse stato trattato su entrambi i lati del collo.

Lo scopo del presente studio è il confronto dei parametri dose-volume di entrambi i piani e successivamente prevedere la differenza nelle tossicità indotte da radiazioni utilizzando cinque modelli di probabilità di complicanze dei tessuti normali (NTCP).

Materiali e metodi

Il protocollo di studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato etico locale (NL15706.031.14) ed i pazienti sono stati inclusi dopo aver firmato il corrispondente consenso informato.

Nello studio sono stati inseriti pazienti con HNSCC primario (T1-3N0-2bM0) situato nella cavità orale, orofaringe, laringe (eccetto T1 glottico) e ipofaringe, che non attraversa la linea mediana eleggibili per trattamento curativo con chemio-radio concomitante.

Sono stati esclusi i pazienti con estensione extra capsulare e quelli con malattia N2b con più di 3 linfonodi coinvolti. Tra luglio 2015 e ottobre 2017 sono stati inclusi 61 pazienti di cui i primi 40 oggetto di studio.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a mappatura del linfodrenaggio e per tutti i pazienti sono stati generati un "piano reale" e un "piano virtuale" per i confronti dosimetrici. Il piano reale è un piano di irradiazione selettivo SPECT / CT-guidato (piano SSG) che è stato usato per trattare il collo. I pazienti con coinvolgimento del drenaggio unilaterale sono stati selezionati per l'ENI unilaterale, mentre i pazienti con coinvolgimento del drenaggio controlaterale (da uno a più livelli) sono stati ulteriormente irradiati al livello dei drenaggi coinvolti. Il "piano virtuale" costituisce il piano di irradiazione "bilaterale" standard, realizzato secondo le linee guida istituzionali, come se lo stesso paziente fosse stato trattato al di fuori del quadro dello studio corrente su entrambi i lati del collo.

Piani di trattamento SPECT/CT-guidato selettivo e bilaterale

In entrambi i piani il tumore primitivo e metastasi linfonodali omolaterali (se presenti) sono state delineati in modo identico secondo il protocollo clinico. Sono stati delineati due diversi Clinical Target Volumes (CTVs) per i campi di irradiazione linfonodale elettiva.

Il CTV del piano SSG consisteva nel livello ipsilaterale II-IV in caso di malattia linfonodi-negativa e livello I-V in caso di positività linfonodale. Nei pazienti con solo linfodrenaggio ipsilaterale su SPECT / CT, i livelli del collo controlaterali non sono stati inclusi nel CTV. In caso di coinvolgimento del drenaggio linfatico controlaterale (da uno a più livelli), il CTV includeva solo il livello controlaterale del collo contenente l'accumulo di tracciante. Il CTV [13] del piano bilaterale si basava su linee guida accettate a livello internazionale e rappresenta il trattamento ENI convenzionale utilizzato. Il CTV del piano bilaterale, consiste nel livello ipsilaterale II-IV in caso di malattia linfonodi-negativa e livello I-V in caso di malattia linfonodo-positiva. I livelli controlaterali II-IV erano sempre inclusi nel CTV per il piano bilaterale.

Per entrambi i piani, a ciascun CTV è stato aggiunto un margine isotropico di 3 mm per generare il Volume target Planning (PTV) per l'ENI.

Gli OAR sono stati delineati secondo le linee guida istituzionali e comprendevano il midollo spinale, il tronco encefalico, la coclea, le ghiandole parotidi, le ghiandole sottomandibolari, la ghiandola tiroide, i muscoli della deglutizione, la cavità orale e la laringe [14]. La pianificazione è stata eseguita con Pinnacle 9.10 (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI, USA). Il piano di trattamento consisteva in una doppia tecnica di radioterapia volumetrica ad arco modulata con boost integrato simultaneo, secondo il protocollo istituzionale standard. Il tumore primario ha ricevuto 70 Gy in 35 frazioni di 2,0 Gy, 6 frazioni a settimana in caso di radioterapia da sola e 5 frazioni a settimana in caso di chemio-radioterapia. La dose di radiazioni elettiva consisteva in 54,25 Gy in 35 frazioni di 1,55 Gy.

La dose media di irradiazione (Dmean) ad entrambe le ghiandole parotidiche, alle ghiandole sottomandibolari, ai muscoli costrittori, alla laringe glottica e sovraglottica e alla ghiandola tiroidea sono stati registrati per entrambi i piani (dose fisica).

Modelli di probabilità di complicanze dei tessuti normali

I seguenti modelli NTCP sono stati scelti per prevedere la differenza di tossicità:

- Beetz et al. [15] per la xerostomia, che prevede la segnalazione da parte del paziente della xerostomia da moderata a grave (questionario EORTC QLQ-H & N35) a 6 mesi dopo il trattamento.
- Dijkema et al. [16] per la funzione parotidea, predittivo del flusso individuale dopo stimolazione della ghiandola parotidea a 1 anno dopo il trattamento di <25% rispetto al flusso di pretrattamento.
- Christianen et al. [17] per la disfagia, predicendo la disfunzione della deglutizione stadiata dal medico (≥grado 2) a 6 mesi dopo il trattamento.
- Boomsma et al. [18] per l'ipotiroidismo, che prevede valori di TSH elevato (> 4 mIU / L) sia in combinazione con un ridotto [<11 pmol / L] o normale T4 libero, entro 2 anni dopo il trattamento.
- Rancati et al. [19] per l'edema laringeo, prevedendo un edema laringeo stadiato dal curante (≥grado 2) entro 15 mesi dal trattamento.

I modelli di Beetz, Dijkema e Christianen sono stati scelti perché sono utilizzati in uno strumento di selezione model-based per la terapia con Protoni [20,21], come parte di un protocollo di indicazione nazionale per la terapia protonica nei Paesi Bassi. Per questo protocollo, studi sono stati valutati usando i criteri TRIPOD [22] e classificati secondo il livello di prove per scegliere quelli più appropriati.

Per ogni paziente, i valori NTCP sono stati calcolati per entrambi i piani e Δ NTCP è stato definito come NTCP [SSG] meno NTCP [bilaterale].

Analisi Statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando SPSS (SPSS Statistics per Windows, versione 22; IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Wilcoxon ha firmato il test di classificazione che è stato utilizzato per analizzare le differenze nelle dosi di radiazioni e valori NTCP tra i piani. Il test di Mann-Whitney-U è stato utilizzato per analizzare le differenze nella ΔD_{mean} e NTCP tra sottogruppi di pazienti. Tutti i p-values riportati risultano da test two-sided, con un livello di significatività di $\alpha = 0,05$.

Risultati

I dati demografici dei pazienti sono riportati nella Tabella 1. Trentadue pazienti avevano il coinvolgimento del solo drenaggio linfatico ipsilaterale e sono stati trattati elettivamente solo sul collo omolaterale. Otto pazienti presentavano drenaggio controlaterale su SPECT / CT in un solo livello, e quindi sono stati trattati elettivamente sul collo omolaterale e sul livello controlaterale del collo contenente l'accumulo di tracciante. La figura 1 Supplementare mostra la distribuzione di dosi dei due piani: il piano SSG e il piano bilaterale classico.

	N	%
Age: range (median) in years	39-81 (62)	
Gender		
Male	34	85
Female	6	15
Tumor site		
Oropharynx	28	70
Oral cavity	2	5
Larynx	7	18
Hypopharynx	3	7
T-stage		
T1	7	18
T2	25	62
T3	8	20
N-stage		
N0	14	35
N1	10	25
N2a	1	3
N2b	15	38
AJCC-stage (7th edition)		
I	2	5
II	10	25
III	12	30
IVA	16	40
HPV status in oropharyngeal cancer (n = 28)		
HPV-positive	14	50
HPV-negative	14	50
Results of lymph drainage mapping		
Contralateral draining areas on SPECT/CT	8	20
Level I	0	0
Level II	4	10
Level III	2	5
Level IV	2	5
Level V	0	0
Follow-up: range (median) in months	3-32 (21)	

Abbreviations: AJCC-stage: American Joint Committee on Cancer; HPV: human papilloma virus; SPECT/CT: single photon emission computed tomography/computed tomography.

Tabella 1

Tabella 1. Demografia pazienti (n=40)

Dose di Radioterapia agli organi a rischio

La Tabella 2 mostra la Dmean mediana sugli OAR per i piani bilaterali e SSG. Le differenze tra i due piani in termini di Dmean negli OAR risultavano statisticamente significative per tutte le strutture esaminate. Per la maggior parte dei pazienti e degli organi trattati, si potrebbe ottenere una riduzione considerevole della dose di irradiazione. La Fig. 1 visualizza, per i singoli pazienti, le dosi di irradiazione sugli OAR per entrambi i piani. Per diverse OARs, sono state riscontrate riduzioni della dose significativamente maggiori nei pazienti che avevano il coinvolgimento del solo drenaggio linfatico ipsilaterale (n = 32) rispetto al gruppo che presentava anche il coinvolgimento del drenaggio controlaterale in un solo livello, e quindi che avevano anche ricevuto irradiazione al livello controlaterale del collo (ghiandola sottomandibolare controlaterale [p <0,001], laringe glottica [p <0,001] e laringe sopraglottica [p <0,001], muscoli costrittori [p <0,001] e ghiandola tiroidea [p = 0,043]). Allo stesso modo, nei pazienti con cancro della cavità orale (OCC) o cancro orofaringeo (OPC), le riduzioni della dose alla laringe glottide, alla laringe sopraglottica e alla ghiandola tiroidea erano significativamente maggiori (p <0,001, p <0,001 e p = 0,012, rispettivamente) rispetto a quelle trovate nei pazienti con cancro della laringe (LC) o cancro ipofaringeo (HPC).

Structure	Bilateral plan		Selective SPECT/CT-guided plan		p-Value [*]	Median ΔD_{mean} (Gy)
	Median D_{mean} (Gy)	Range	Median D_{mean} (Gy)	Range		
<i>All patients (n = 40)</i>						
Parotid glands	26.8	13.6–37.6	17.9	6.3–30.3	<0.001	-7.7
Parotid gland (contralateral)	23.3	11.1–37.0	3.3	1.2–21.7	<0.001	-19.2
Submandibular glands	53.2	37.1–60.2	39.8	29.5–59.2	<0.001	-13.4
Submandibular gland (contralateral)	43.7	35.5–55.4	18.4	4.0–49.7	<0.001	-27.3
Larynx (glottic)	45.2	33.3–69.7	32.2	18.7–69.5	<0.001	-11.4
Larynx (supraglottic)	46.7	33.9–70.0	36.4	18.6–69.7	<0.001	-9.7
Constrictor muscle	50.9	40.4–61.0	37.7	24.0–60.7	<0.001	-12.1
Thyroid gland	48.3	19.9–61.6	29.5	8.2–61.9	<0.001	-18.4
<i>Only ipsilateral lymph drainage on SPECT/CT (n = 32)</i>						
Parotid glands	27.0	13.6–37.6	17.7	6.3–26.8	<0.001	-8.2
Parotid gland (contralateral)	24.3	11.1–37.0	3.1	1.2–9.0	<0.001	-20.0
Submandibular glands	52.8	37.1–60.2	38.8	29.5–48.1	<0.001	-14.4
Submandibular gland (contralateral)	43.1	35.5–51.1	15.3	4.0–34.1	<0.001	-29.0
Larynx (glottic)	45.2	33.3–69.7	29.7	18.7–69.5	<0.001	-13.0
Larynx (supraglottic)	46.3	35.1–70.0	35.0	18.6–69.7	<0.001	-10.8
Constrictor muscle	50.8	40.4–60.9	36.4	24.0–54.1	<0.001	-13.7
Thyroid gland	48.7	43.2–54.5	28.8	20.7–52.4	<0.001	-18.9
<i>Oral cavity and oropharyngeal carcinoma (n = 30)</i>						
Parotid glands	27.8	14.6–37.6	20.6	8.3–30.3	<0.001	-7.7
Parotid gland (contralateral)	24.1	11.1–34.5	3.8	1.7–21.7	<0.001	-19.8
Submandibular glands	55.0	47.6–60.2	40.4	32.2–59.2	<0.001	-14.4
Submandibular gland (contralateral)	44.6	35.9–55.4	16.9	4.0–49.7	<0.001	-28.7
Larynx (glottic)	41.5	33.3–62.7	28.4	18.7–56.3	<0.001	-13.5
Larynx (supraglottic)	44.4	33.9–65.4	33.9	18.6–66.6	<0.001	-11.5
Constrictor muscle	49.7	40.4–61.0	35.9	24.0–60.4	<0.001	-13.5
Thyroid gland	47.7	19.9–53.2	27.3	8.2–42.3	<0.001	-19.0

Abbreviations: SPECT/CT: single photon emission computed tomography/computed tomography.

* Wilcoxon signed rank test, two-sided.

Tabella 2. Comparazione dei parametri di distribuzione di dose

Probabilità di complicanze ai tessuti normali – comparazione dei piani

Cinque pazienti presentavano una xerostomia da moderata a grave prima del trattamento e pertanto sono stati esclusi dall'analisi con il modello NTCP di Beetz et al. (ma inclusi in tutte le altre analisi NTCP). Un riassunto dei valori mediani di NTCP per il piano bilaterale e SSG e la differenza tra i piani sono mostrati in Tabella 3. La Fig. 2 evidenzia, per i singoli pazienti, i valori NTCP per categoria di tossicità. In Fig. 3 viene visualizzata la diffusione dei valori di Δ NTCP. Per disfagia, ipotiroidismo ed edema laringeo, sono state riscontrate riduzioni di NTCP significativamente maggiori nel gruppo che presentava solo il drenaggio linfatico ipsilaterale, rispetto al gruppo che aveva anche il drenaggio linfatico controlaterale (p = 0,010, p = 0,009 e p = 0,009, rispettivamente). Per l'edema laringeo è stata riscontrata una riduzione della NTCP a favore dei pazienti OPC / OCC, rispetto ai pazienti con LC / HPC (p <0,001).

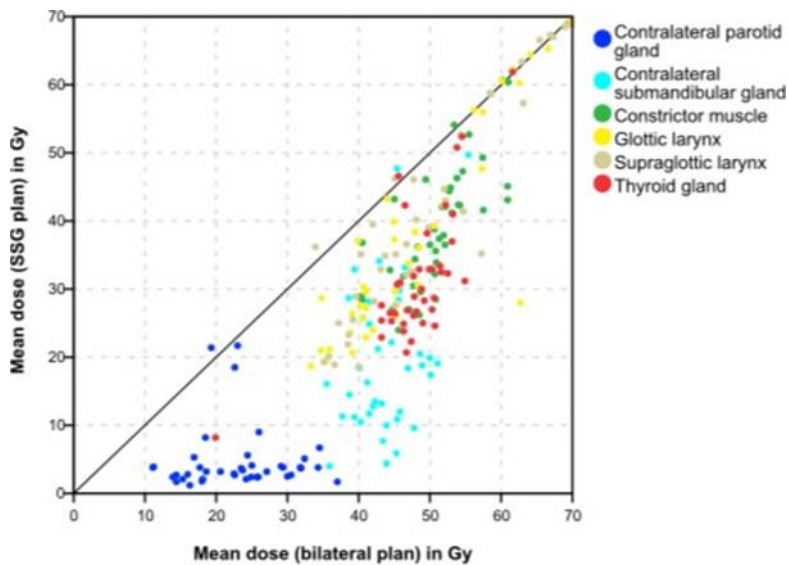


Fig. 1. Dmean in Gy agli organi a rischio (OAR), per singoli pazienti. Per ogni OAR, ogni punto colorato rappresenta un paziente. Il Dmean del piano bilaterale è rappresentato sull'asse X, il Dmean del piano SSG sull'asse Y. Pertanto, il Δ Dmean può essere letto come la distanza verticale tra la linea di riferimento ($y = x$) e il punto colorato.

	Bilateral plan	SSG plan	p-value [*]	Median Δ NTCP
<i>Xerostomia (patient reported)</i>				
All patients	43.3	22.0	<0.001	-19.7
Only ipsilateral lymph drainage ^{**}	43.7	22.1	<0.001	-21.4
Limited contralateral lymph drainage ^{***}	41.6	22.0	0.043	-16.6
OPC and OCC	48.1	23.1	<0.001	-22.5
HPC and LC	35.3	21.0	0.012	-14.4
<i>Parotid function (contralateral)</i>				
All patients	14.5	1.0	<0.001	-13.5
Only ipsilateral lymph drainage	16.5	1.0	<0.001	-15.0
Limited contralateral lymph drainage	14.0	1.0	0.025	-8.5
OPC and OCC	16.5	1.0	<0.001	-15.0
HPC and LC	10.0	1.0	0.005	-9.0
<i>Dysphagia</i>				
All patients	18.1	6.8	<0.001	-10.2
Only ipsilateral lymph drainage	17.7	6.2	<0.001	-10.5
Limited contralateral lymph drainage	32.7	23.8	0.050	-1.9
OPC and OCC	16.5	5.7	<0.001	-10.2
HPC and LC	38.9	27.7	0.013	-10.0
<i>Hypothyroidism</i>				
All patients	44.4	20.2	<0.001	-20.3
Only ipsilateral lymph drainage	46.8	21.3	<0.001	-23.5
Limited contralateral lymph drainage	35.1	19.9	0.036	-4.5
OPC and OCC	44.6	19.0	<0.001	-22.4
HPC and LC	44.4	26.2	0.013	-10.2
<i>Laryngeal edema</i>				
All patients	24.0	7.0	<0.001	-4.5
Only ipsilateral lymph drainage	24.0	1.0	<0.001	-6.5
Limited contralateral lymph drainage	56.0	53.0	0.167	-1.0
OPC and OCC	10	1.0	<0.001	-7.5
HPC and LC	97.5	97.0	0.276	0.0

Abbreviations: NTCP: normal tissue complication probability; SSG: selective SPECT/CT-guided; OPC: oropharyngeal carcinoma; OCC: oral cavity carcinoma; HPC: hypopharyngeal carcinoma; LC: laryngeal carcinoma.

^{*} Wilcoxon signed rank test, two-sided.

^{**} These patients had lymphatic drainage only to the ipsilateral neck (n = 32).

^{***} These patients had also contralateral lymphatic drainage, limited to one neck level (n = 8).

Tabella 3. Comparazione dei valori Δ NTCP mediani.

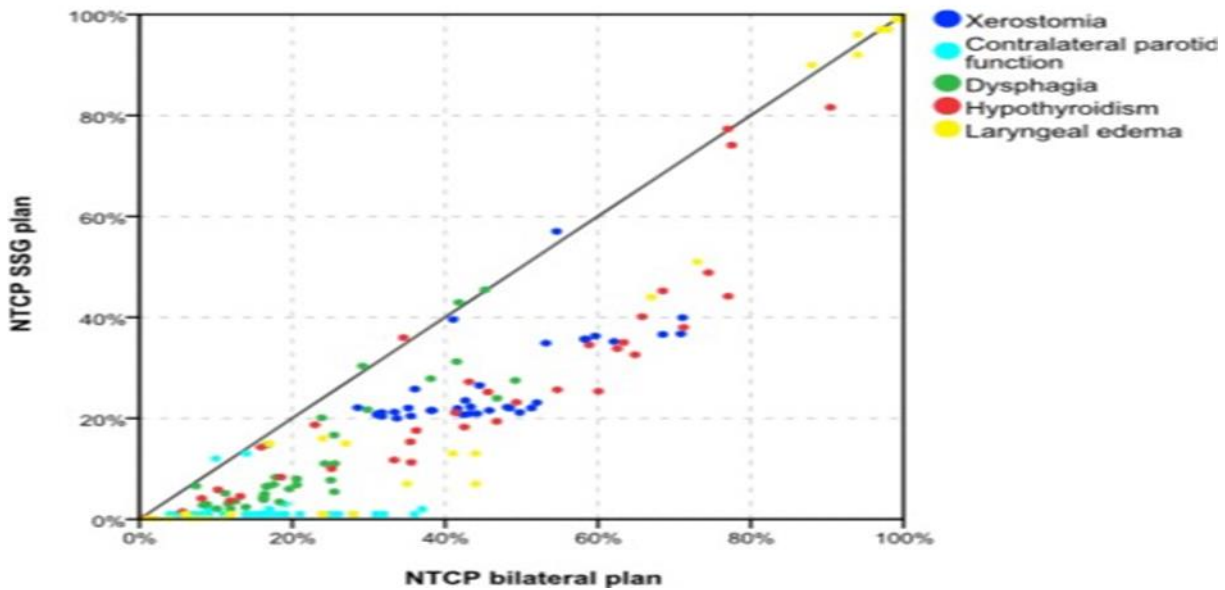


Figura 2. Valori NTCP, per singoli pazienti, per categoria di tossicità. Per tossicità, ogni punto colorato rappresenta un paziente. Il valore NTCP del piano bilaterale è rappresentato sull'asse X, il valore NTCP del piano SSG sull'asse Y. Il Δ NTCP per un singolo paziente può essere letto come la distanza verticale tra la linea di riferimento ($y = x$) e il punto colorato. È visibile una riduzione della NTCP per xerostomia moderata-grave per tutti tranne due pazienti. Per la disfagia, una riduzione del NTCP moderata è visibile per tutti tranne tre pazienti. Per l'ipotiroidismo è visibile una grande riduzione del NTCP per la maggior parte dei pazienti. Per l'edema laringeo, possono essere identificati due gruppi distinti: i pazienti LC e HPC, tutti con valori NTCP > 90% per entrambi i piani, e i pazienti OPC e OCC per i quali il piano SSG costituisce una riduzione NTCP moderata-grande rispetto al piano bilaterale.

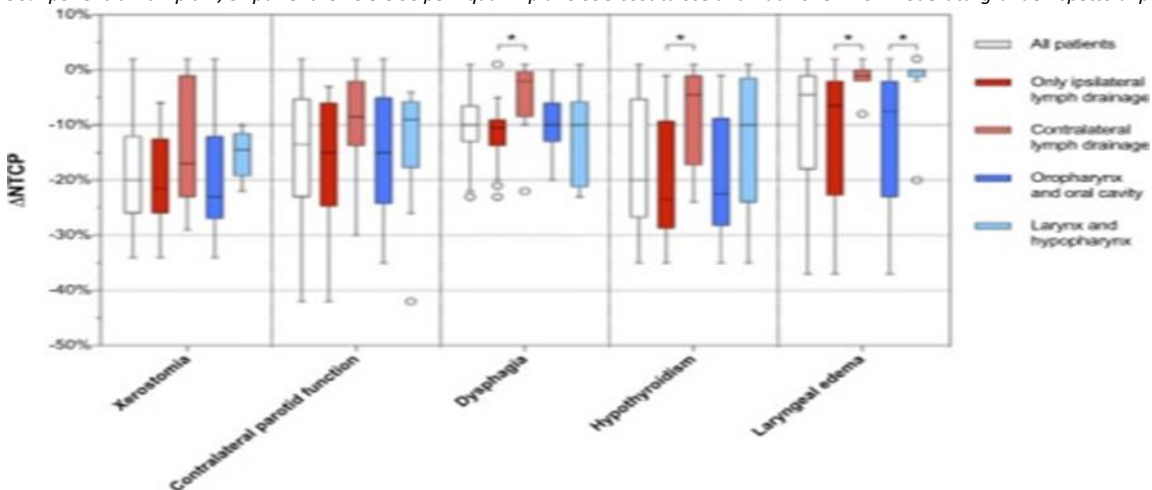


Figura 3. Box-plot dei valori Δ NTCP per tossicità. Risultati mostrati per tutti i pazienti (bianco); stratificato per risultato SPECT / CT, confrontando quindi l'ENI unilaterale "puro" con l'ENI bilaterale selettivo (sfumature di rosso); e stratificato dal sito del tumore primario (sfumature di blu). Differenze significative sono indicate con un asterisco. (Per l'interpretazione dei riferimenti al colore nella legenda di questa figura, il lettore si riferisce alla versione web di questo articolo.)

Discussione

L'attuale studio ha valutato i potenziali benefici dosimetrici che potrebbero essere ottenuti con l'implementazione dell'ENI selettivo con SPECT / CT in pazienti con HNSCC T1-3N0-2b lateralizzato con coinvolgimento del drenaggio linfatico controlaterale limitato o assente, evidenziato con mappatura del linfodrenaggio utilizzando SPECT / CT. Sono state ottenute riduzioni significative della dose media di radiazioni dei diversi OAR (ghiandole salivari, muscoli della deglutizione, laringe, regione sopraglottica e ghiandola tiroidea). Utilizzando i modelli NTCP, sono state osservate riduzioni di NTCP da moderate a grandi per tutte le tossicità. Come previsto, le maggiori riduzioni di NTCP sono state osservate in pazienti trattati solo al collo omolaterale ($n = 32$), rispetto a quelli che avevano drenaggio controlaterale limitato a un livello del collo e che sono stati trattati anche a tale livello ($n = 8$). Allo stesso modo, la più grande riduzione di NTCP per edema laringeo e ipotiroidismo è stata osservata in pazienti con OPC e OCC, rispetto a HPC e LC (Tabella

3), semplicemente perché le strutture coinvolte appartengono al volume ad alto rischio in caso di LC o HPC. Poiché negli ultimi decenni, nei pazienti con HNSCC, sono stati ottenuti risultati notevoli in termini di controllo loco-regionale e sopravvivenza generale, il miglioramento dei profili di tossicità e della QoL dopo il trattamento diventa sempre più importante. Non meno importante della crescente incidenza dell'OPC correlata all'HPV tra i giovani pazienti [23], per i quali l'attuale paradigma terapeutico potrebbe essere eccessivo e inutilmente tossico.

Diversi studi hanno valutato la relazione dose-effetto per diversi tipi di tossicità dopo radioterapia per HNSCC. In termini del flusso salivare, sono stati descritti forti rapporti dose-risposta, con il TD50 (dose media della ghiandola parotide con una probabilità di complicazione del 50%) con una riduzione della portata > 75% compresa tra 28 Gy [24] e 38 Gy [25].

Nel presente studio, la riduzione della dose mediana alla ghiandola parotide controlaterale da 23,3 Gy a 3,3 Gy implica, per la maggior parte dei pazienti, uno spostamento verso sinistra fuori dalla parte ripida della curva NTCP, mantenendo la funzione di almeno una ghiandola parotide [16]. Usando il modello di Beetz per la xerostomia riferita dal paziente, risulta che la frazione di pazienti con un Dmean verso la ghiandola parotide controlaterale al di sopra del TD50 (circa 30 Gy per i pazienti con nessuna xerostomia al basale e circa 15 Gy per i pazienti con lieve xerostomia al basale) diminuisce dal 34% allo 0%. Per una parte sostanziale dei pazienti trattati nel presente studio, la riduzione della NTCP mediana per xerostomia dal 43,3% al 22,0% prevedrebbe un miglioramento clinicamente rilevante della QoL. Inoltre, una riduzione della xerostomia ne risulterà in miglioramenti soggettivi dei problemi di deglutizione correlati alle radiazioni.

Teguh et al. [26] hanno riportato come importante la correlazione tra disfagia, xerostomia e saliva viscosa come punti importanti dei questionari EORTC H&N 35 QoL.

Mentre diverse relazioni dose-effetto sono state descritte per vari endpoint correlati alla disfagia [27,28], nel modello predittivo di Christianen et al. [17] i predittori più importanti per la disfunzione della deglutizione sono rappresentati la Dmean al muscolo costrittore faringeo superiore e alla laringe sovraglottica. Nel loro studio di validazione, l'NTCP medi del 27,5% (piano di trattamento di radioterapia modulata ad intensità "standard" [IMRT]) e 22,6% (piano IMRT "swallowing-sparing", un piano di trattamento ulteriormente ottimizzato con vincoli aggiuntivi per gli OAR coinvolti nel processo di deglutizione) corrispondeva alla reale prevalenza della disfagia di grado 2 a 6 mesi (27,9% e 22,6%) quasi perfettamente [29]. Ciò suggerisce che la riduzione della NTCP mediana raggiunta nel presente studio (dal 18,1% al 6,8%) si tradurrà in una riduzione clinicamente rilevante della disfagia di grado 2.

Boomsma et al. [18] hanno messo in evidenza il volume della tiroide e la Dmean come i due predittori più importanti dell'ipotiroidismo. La riduzione della Dmean mediana alla ghiandola tiroidea da 48,3 a 29,5 Gy in questo studio significherebbe uno spostamento verso sinistra sulla parte più ripida della curva NTCP per la maggior parte dei pazienti, in quanto il 75% di essi aveva un volume tiroideo <20 cc. Questo si traduce in un Δ NTCP di -24,2%. Inoltre, la percentuale di pazienti con Dmean al di sopra del limite di dose per il 25% di rischio di ipotiroidismo, secondo il modello sviluppato da Rønjom et al., era del 72% per il piano bilaterale e del 32% per il piano SSG. Per ridurre al minimo il rischio di edema laringeo di grado ≥ 2 , Sanguineti et al. sostengono di mantenere la Dmean alla laringe inferiore a 43,5 Gy. Nell'attuale studio, è stata mantenuta la Dmean alla laringe sotto questa soglia nel 73% dei piani SSG e nel 40% dei piani bilaterali. Utilizzando il modello NTCP di Rancati et al. [19], una riduzione della NTCP mediana dal 24,0% al 7,0% è stata raggiunta nella nostra popolazione di pazienti. Mentre l'edema laringeo è considerato come un cambiamento morfologico precoce che può essere correlato con un effetto tardivo come problemi di deglutizione [32], si è riscontrato una marcata differenza tra il Δ NTCP dell'edema laringeo per i pazienti HPC e LC (0,5%, rispetto al 17,0% per l'intero gruppo) e il Δ NTCP della disfagia (11,2%, rispetto all'11,3% dell'intero gruppo).

Una limitazione dello studio è la mancanza di validazione esterna per quattro dei cinque modelli NTCP, tre dei quali (Boomsma, Rancati e Dijkema) includono una percentuale considerevole (11-67%) di pazienti trattati con radioterapia 3D-conformazionale (3D-CRT). Il modello di Christianen è stato validato con buone prestazioni del modello, ma il modello di Beetz è stato espressamente sviluppato in una coorte IMRT poiché un precedente modello basato su 3D-CRT aveva avuto risultati significativamente peggiori con i pazienti

trattati con IMRT. Tuttavia, è improbabile che una possibile prestazione del modello subottimale influenzerà la validità clinica dei nostri risultati.

In conclusione, l'ENI selettiva SPECT / CT-guidata sembra promettente, poiché si possono ottenere riduzioni significative nella dose media di radiazioni rispetto a diversi OAR. Secondo i modelli NCTP utilizzati, è probabile che ciò determini riduzioni significative dell'incidenza e della gravità di diverse problematiche tossiche correlate alle radiazioni quali xerostomia, disfagia, edema laringeo e ipotiroidismo, con conseguente miglioramento della qualità di vita di questi pazienti. L'impatto clinico della ENI selettiva SPECT / CT-guidata sul controllo del tumore e la tossicità sarà valutata in studi in corso.

Bibliografia

- [1] Al-Mamgani A, Verheij M, van den Brekel MWM. Elective unilateral nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma: a paradigm shift. *Eur J Cancer* 2017;82:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.035>.
- [2] Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2777–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.023>.
- [3] Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the NO neck? *Head Neck* 2004;26:603–11. <https://doi.org/10.1002/hed.20062>.
- [4] Höft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech N, Kampen WU, et al. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004;91:124–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601877>.
- [5] Lawson G, Matar N, Nollevaux M-C, Jamart J, Krug B, Delos M, et al. Reliability of sentinel node technique in the treatment of NO supraglottic laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2010;120:2213–7. <https://doi.org/10.1002/lary.21131>.
- [6] Liu C, Dutu G, Peters LJ, Rischin D, Corry J. Tonsillar cancer: The Peter MacCallum experience with unilateral and bilateral irradiation. *Head Neck* 2014;36:317–22. <https://doi.org/10.1002/hed.23297>.
- [7] Jensen K, Overgaard M, Grau C. Morbidity after ipsilateral radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 2007;85:90–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.06.005>.
- [8] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127–36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70290-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70290-4).
- [9] Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Unilateral versus bilateral irradiation in squamous cell head and neck cancer in relation to patient-rated xerostomia and sticky saliva. *Radiother Oncol* 2007;85:83–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.03.002>.
- [10] Al-Mamgani A, Van Rooij P, Tans L, Verduijn GM, Sewnaik A, De Jong RJB. A prospective evaluation of patient-reported quality-of-life after (chemo) radiation for oropharyngeal cancer: Which patients are at risk of significant quality-of-life deterioration? *Radiother Oncol* 2013;106:359–63. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.12.014>.
- [11] Manikantan K, Rhode S, Sayed SI, Roe J, Nutting CM, Rhys-Evans P, et al. Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 2009;35:724–32. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.08.008>.
- [12] de Veij Mestdagh PD, Jonker MCJ, Vogel WV, Schreuder WH, Donswijk ML, Klop WMC, et al. SPECT/CT-guided lymph drainage mapping for the planning of unilateral elective nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5050-0> (Epub ahead of print).
- [13] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.010>.
- [14] Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2015;117:83–90. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.041>.
- [15] Beetz I, Schilstra C, Van Der Schaaf A, Van Den Heuvel ER, Doornaert P, Van Luijk P, et al. NCTP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: The role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol* 2012;105:101–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.03.004>.
- [16] Dijkema T, Raaijmakers CPJ, Ten Haken RK, Roesink JM, Braam PM, Houweling AC, et al. Parotid gland function after radiotherapy: The combined Michigan and Utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:449–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1708>.
- [17] Christianen MEMC, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, et al. Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo) radiation: Results of a prospective observational study. *Radiother Oncol* 2012;105:107–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.08.009>.
- [18] Boomsma MJ, Bijl HP, Christianen MEMC, Beetz I, Chouvalova O, Steenbakkers RJHM, et al. A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e351–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.020>.
- [19] Rancati T, Fiorino C, Sanguineti G. NTCP modeling of subacute/late laryngeal edema scored by fiberoptic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:915–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.087>.
- [20] Widder J, Van Der Schaaf A, Lambin P, Marijnen CAM, Pignol JP, Rasch CR, et al. The quest for evidence for proton therapy: model-based approach and precision medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:30–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.004>.
- [21] Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: The model-based approach. *Radiother Oncol* 2013;107:267–73. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.007>.
- [22] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ* 2015;350. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7594g7594>.

- [23] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294–301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>.
- [24] Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:278–9. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)90269-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)90269-9).
- [25] Dijkema T, Terhaard CHJ, Roesink JM, Braam PM, van Gils CH, Moerland MA, et al. Large cohort dose-volume response analysis of parotid gland function after radiotherapy: intensity-modulated versus conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1101–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.02.059>.
- [26] Teguh DN, Levendag PC, Noever I, van Rooij P, Voet P, van der Est H, et al. Treatment techniques and site considerations regarding dysphagia-related quality of life in cancer of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1119–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.02.061>.
- [27] Levendag PC, Teguh DN, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijff WJM, et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: A dose-effect relationship. *Radiother Oncol* 2007;85:64–73. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.07.009>.
- [28] Eisbruch A, Kim HM, Feng FY, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, et al. Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:E93–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.067>.
- [29] Christianen MEMC, Van Der Schaaf A, Van Der Laan HP, Verdonck-De Leeuw IM, Doornaert P, Chouvalova O, et al. Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy (SW-IMRT) in head and neck cancer: Clinical validation according to the model-based approach. *Radiother Oncol* 2016;118:298–303. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.11.009>.
- [30] Rønjom MF, Brink C, Bentzen SM, Hegedüs L, Overgaard J, Johansen J. Hypothyroidism after primary radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: Normal tissue complication probability modeling with latent time correction. *Radiother Oncol* 2013;109:317–22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.029>.
- [31] Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ, Brack C, Fiorino C, Sormani MP, et al. Dosimetric predictors of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:741–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.010>. [32] Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.05.050>.