



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Eliminating Postoperative Radiation to the Pathologically Node-Negative Neck: Long-Term Results of a Prospective Phase II Study

Jessika A. Contreras, MD¹; Christopher Spencer, MD, MS¹; Todd DeWees, PhD²; Bruce Haughey, MD^{3,4}; Lauren E. Henke, MD, MSc¹; Re-I Chin, MD¹; Randal Paniello, MD¹; Jason Rich, MD¹; Ryan Jackson, MD¹; Peter Oppelt, MD¹; Patrik Pipkorn, MD¹; Jose Zevallos, MD, MPH¹; Rebecca Chernock, MD¹; Brian Nussenbaum, MD, MHCM⁵; Mackenzie Daly, MD¹; Hiram Gay, MD¹; Douglas Adkins, MD¹; and Wade Thorstad, MD¹

A cura di Fernando Scala e Claudio Vitale

ABSTRACT

SCOPO: Il volume trattato con radioterapia postoperatoria (PORT) rappresenta un importante indicatore di tossicità: volumi ridotti, infatti, si traducono in un livello migliore di qualità della vita (QOL). In questo studio di fase II, i volumi di trattamento in pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa collo sono stati ridotti omettendo la PORT per il collo patologicamente negativo (pN0).

METODI: Sono stati selezionati pazienti con carcinoma a cellule squamose del testa-collo sottoposti a resezione chirurgica e dissezione del collo risultato pN0 e pazienti con caratteristiche ad alto rischio che imponevano PORT al primario e/o al collo coinvolto.

L'end-point primario era il controllo della malattia nel collo non irradiato con valore maggiore del 90%. Il QOL è stato valutato utilizzando il MD Anderson Dysphagia Inventory e un questionario sulla xerostomia patient-reported dell'Università del Michigan.

RISULTATI Sono stati arruolati 73 pazienti di cui 72 selezionati per lo studio. L'età media era di 56 anni (intervallo da 31 a 81 anni); 58 pazienti erano maschi e 47 (65%) avevano una storia di fumo. Siti includevano la cavità orale (n = 14), l'orofaringe (n = 37), l'ipofaringe (n = 4), la laringe (n = 16) e tumore primario sconosciuto (n = 1).

Secondo l'American Joint Committee on Cancer Staging Manual (7a edizione), 67 pazienti (93%) avevano malattia in stadio III / IV, e il 71% dei tumori coinvolgevano o attraversavano la linea mediana. Nessun paziente è stato sottoposto a PORT controlaterale. In 17 pazienti (24%), è stato trattato solo il sito primario. Ad un follow-up mediano di 53 mesi, due pazienti hanno manifestato insuccesso del trattamento del collo non irradiato pN0, riscontrando anche un fallimento

terapeutico a livello locale. Il controllo del collo non irradiato era 97% (IC 95%, 93,4% al 100,0%). Tassi di controllo locale a 5 anni, controllo regionale, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale erano rispettivamente dell'84%, 93%, 60% e 64%. Le misure di qualità della vita non erano significativamente diverse dal basale a 12 e 24 mesi dopo PORT ($P > .05$).

CONCLUSIONE: L'eliminazione della PORT al collo pN0 ha comportato eccellenti tassi di controllo nel collo non irradiato senza effetti negativi a lungo termine sul QOL globale.

Introduzione

La Radioterapia per tumori della testa e del collo (H&N) è associata a significativa tossicità sia acuta che a lungo termine, mediata principalmente dal volume di trattamento e dalla dose di prescrizione^{1,2}. La Radioterapia ad intensità modulata (IMRT) ha permesso di personalizzare il volume di trattamento per massimizzare la copertura limitando il volume dei tessuti sani irradiati. Studi precedenti dimostrano che la riduzione selettiva del volume di trattamento migliora i profili di tossicità e la qualità di vita dei pazienti (QOL)^{3,4}. Questo miglioramento in QOL è particolarmente pronunciato con l'omissione di volumi maggiori, compresa l'eliminazione del trattamento su un lato del collo⁵⁻⁷. L'irradiazione tradizionale per carcinoma a cellule squamose H&N (HNSCC) include il trattamento elettivo bilaterale del collo, storicamente sulla base dei limiti della tecnologia di trattamento 2D e studi completati negli anni '70 che descrivevano i modelli di coinvolgimento dei linfonodi⁸.

Nonostante i progressi nell'imaging e l'avvento della tecnologia 3D / IMRT, il trattamento bilaterale del collo con linfonodi negativi continua ad essere consigliato nelle raccomandazioni di pratica clinica consensuale^{9,10}. Per pazienti con cancro early della cavità orale lateralizzato e malattia dell'orofaringe trattati non chirurgicamente, studi retrospettivi suggeriscono che il trattamento del collo ipsilaterale produca risultati simili a quelli ottenuti con irradiazione bilaterale del collo^{7,11-14}.

Analogamente, in questi siti secondari, un piccolo numero di studi postoperatori riportano tassi comparabili di controllo oncologico dopo omissione della radioterapia postoperatoria (PORT) con linfonodi del collo clinicamente o patologicamente negativi^{5,15,16}.

Il tasso di recidiva a livello del linfonodo controlaterale era basso; tuttavia, un numero alto di linfonodi positivi ipsilaterali si associava a fallimento terapeutico, diffusione extranodale e coinvolgimento anatomico della linea mediana da parte del tumore^{6,11,15}.

L'omissione della PORT al collo patologicamente non coinvolto nei pazienti con malattia localmente avanzata è comparativamente poco chiaro, perché questi pazienti rappresentano un sottoinsieme a più alto rischio⁸. La PORT è stata quindi storicamente effettuata su collo pN0, con più serie riportanti tassi di controllo regionali (RC) dal 95% al 100%^{16,17}.

Tuttavia, uno studio condotto dal gruppo di studio Head and Neck Cancer brasiliano ha recentemente indagato sull'omissione della PORT al collo pN0 in 83 pazienti riportando solo tre fallimenti del collo¹⁸. Complessivamente, questi studi suggeriscono che i tassi di fallimento nel collo pN0 sono accettabili con e, potenzialmente senza, PORT al collo PNO, anche nei pazienti con malattia localmente avanzata. Questi bassi tassi di fallimento, combinati con le potenziali opzioni di salvataggio disponibili per la piccola percentuale di pazienti che vanno incontro a fallimento del trattamento richiedono ulteriori indagini sull'eliminazione della PORT al collo pN0 per migliorare i risultati di QOL.

In questo studio prospettico, i volumi di trattamento sono stati diminuiti omettendo la PORT al collo pN0 nei pazienti con HNSCC e caratteristiche patologiche ad alto rischio. È stato ipotizzato che l'eliminazione della PORT al collo pN0 porterebbe a più del 90% di controllo nel collo non irradiato.

METODI

Disegno di studio e Trattamento

È stato eseguito uno studio di fase II monocentrico. Criteri di inclusione allo studio erano: età maggiore di 18 anni con carcinoma a cellule squamose del cavo orale, orofaringe, laringe, ipofaringe o un primario sconosciuto.

Ulteriore requisito di inclusione era rappresentato dalla resezione del tumore primario e la dissezione del collo ipsilaterale, con l'intenzione di eseguire la dissezione del collo bilaterale. La dissezione controlaterale del collo poteva essere eseguita al momento della resezione primaria o in modo graduale, a discrezione del chirurgo. I pazienti sono stati arruolati dopo resezione combinata del tumore primario e dei linfonodi del collo bilaterali o dopo tumore primario e dissezione del collo ipsilaterale, prima della prevista dissezione controlaterale del collo per quelli trattati in modo graduale. Pertanto, i pazienti sono stati arruolati dopo la conferma di un collo pN0.

Elementi patologici mandatori di PORT includevano uno o più dei seguenti: margini chirurgici close o positivi, invasione perineurale, invasione dello spazio linfovaskolare, malattia metastatica in uno o più linfonodi, estensione extranodale o altri fattori che garantivano PORT¹⁹ secondo valutazione del tumor board. La lateralità del primario è stata assegnata in base al giudizio clinico di quale parte conteneva più del 51% del volume tumorale. I criteri di esclusione erano rappresentati da un precedente carcinoma H&N, un precedente intervento chirurgico H&N o una gravidanza. I pazienti con carcinoma tonsillare lateralmente T1-2 N0-2b con collo controlaterale clinicamente negativo sono stati trattati con PORT ipsilaterale e quindi sono stati esclusi¹¹.

Il protocollo è stato approvato dall'Ufficio Protocollo per la Ricerca Umana e tutti i pazienti hanno dato il consenso informato firmato per partecipare al processo. Il processo è stato registrato con ClinicalTrials.gov (NCT00593840).

Dopo l'intervento chirurgico oncologico, tutti i pazienti soddisfacevano i requisiti per l'esecuzione di una PORT. I linfonodi furono sezionati a metà o, se più grandi, sezionati in serie e interamente sottoposti. L'intento del protocollo era di eliminare la PORT per il collo pN0, il che includeva il trattamento del solo letto tumorale primario per quelli con collo bilaterale pN0. Per tutti i pazienti è stata eseguita una tomografia computerizzata (CT) di simulazione con maschera termoplastica di immobilizzazione H&N e tenditori per braccio.

L'imaging preoperatorio è stato fuso alle immagini del planning per facilitare la delineazione del target. Le linee guida per il trattamento includevano una dose da 60 a 66 Gy al clinical target volume (CTV) ad alto rischio, che comprendeva il letto tumorale primario e riguardava linfonodi con un'espansione di 1,5 cm e da 52 a 54 Gy al CTV elettivo. Un'espansione simmetrica di 0,5 cm

attorno al CTV definiva il planned target volume (PTV) corrispondente. Le dosi di radiazioni sono state prescritte al PTV (**Tabella 1**). La delimitazione nodale è stata fatta seguendo le linee guida del consensus²⁰. Tutti i pazienti hanno ricevuto IMRT. La chemioterapia è stata utilizzata a discrezione dell'oncologo medico curante per pazienti selezionati (quelli con margini chirurgici positivi o estensione nodale extranodale)^{21,22}.

TABLE 1. Radiation Volumes and Dose

CTV	Volume	PTV Expansion (cm)	Dose, Gy (No. of Fractions)
1	(Primary tumor and involved nodal bed) + 0.5 cm	0.5	66 (33)
2	(Primary tumor and involved nodal bed) + 1.5 cm	0.5	60 (33)
1/2	(Primary tumor and involved nodal bed) + 1.5 cm	0.5	60-66 (33)
3	Elective involved neck nodal basins	0.5	52-54 (33)

NOTE. CTV1 is tumor bed and involved nodal bed. CTV2 is adjacent pathologically positive nodal levels and tumor bed with minimum 1.5-cm expansion. CTV3 is the standard-of-care volume treated. This includes elective treatment of the pathologically node-negative neck.

Abbreviations: CTV, clinical target volume; PTV, planning target volume.

End Point dello studio e Analisi Statistica

L'obiettivo primario dello studio era eliminare le radiazioni al collo pN0; mentre l'end-point primario era rappresentato dal tasso di recidiva nel collo pN0 non irradiato. Storicamente, grandi studi cooperativi stimano un tasso di RC del 70% circa a 2 anni per PORT, mentre l'esperienza del gruppo della Washington University con PORT IMRT ha mostrato un tasso RC di circa il 90%^{4,21,22}. Di conseguenza, l'obiettivo dello studio era cercare di ottenere un tasso di fallimento inferiore al 10% nel collo non irradiato. Ciò ha richiesto una dimensione del campione di 69 pazienti per raggiungere l'83% di potenza con un'alfa di 0,10 per mostrare la superiorità della PORT a volumi ridotti rispetto ai nostri controlli storici istituzionali sul PORT a collo bilaterale.

Gli end-point secondari erano il controllo locale (LC), RC, sopravvivenza libera da progressione (PFS), sopravvivenza globale (OS) e risultati QOL. Tutti i punti temporali di follow-up sono stati calcolati dall'ultimo giorno di PORT. Gli insuccessi loco-regionali e a distanza sono stati monitorati indipendentemente e i pazienti sono stati seguiti fino all'ultimo follow-up o al momento della morte.

L'analisi Kaplan-Meier è stata utilizzata per calcolare LC, RC, PFS e OS. I pazienti con metastasi a distanza sono stati seguiti per fallimento del trattamento locale o regionale fino all'ultimo follow-up o al momento del decesso, indipendentemente dal fatto che fosse offerta o meno una terapia sistemica. È stato eseguito un modello di regressione di Cox per identificare le associazioni di variabili cliniche con OS. I rapporti di rischio (HRs) e i corrispondenti IC al 95% per la sopravvivenza sono stati calcolati su analisi univariabili e multivariabili. Un modello multivariabile è stato creato da variabili con $P < 0.1$ su analisi univariabili, usando la regressione graduale. I punteggi di QOL sono stati analizzati utilizzando modelli misti lineari generalizzati per ciascun dominio e covarianza non strutturata per tenere conto delle misure ripetute. La regolazione Tukey per confronti a coppie è stata utilizzata per controllare l'errore familiare. Le misure di QOL al basale sono state raccolte entro 1 mese dalla consultazione iniziale. Le misure di follow-up sono state tabulate a 2 mesi (intervallo, da 1 a 3 mesi), 6 mesi (intervallo, da 3 a 9 mesi), 12 mesi (intervallo, da 9 a 15 mesi) e 24 mesi (intervallo, da 15 a 33 mesi) post-PORT.

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti e Trattamento

Dal 2007 al 2013 sono stati arruolati 73 pazienti, di cui 72 inclusi nello studio. Uno dei pazienti decise di sottoporsi a un trattamento più vicino casa e pertanto escluso dallo studio. Le caratteristiche dei pazienti e dei tumori sono elencate nella **Tabella 2**.

Il follow-up mediano è stato di 53 mesi (intervallo da 0 a 120,8 mesi), e l'età mediana era di 56 anni (intervallo da 31 a 81 anni). I siti H&N trattati includevano 14 cavità orali, 37 orofaringi, 4 ipofaringi, 16 laringi e 1 primario sconosciuto, con malattia in stadio III / IV secondo l'American Joint Committee on Cancer Staging Manual (7a edizione) in 67 pazienti (93%). Lo stato di P16 è

TABLE 2. Clinical Characteristics

Characteristic	Value
Median age, years	56 (range, 31-81)
Sex	
Male	58 (81)
Female	14 (19)
Race	
White	63 (88)
Black	7 (10)
Other	2 (2)
Smoking	
No	25 (35)
Yes	47 (65)
p16 status	
Negative	6 (8)
Positive	35 (49)
Not tested	31 (43)
Site group	
Oral cavity	14 (20)
Oropharynx	37 (51)
Hypopharynx	4 (6)
Larynx	16 (22)
Unknown primary	1 (1)
T classification	
T1-T2	35 (49)
T3-T4	37 (51)
N classification	
N0-N1	30 (42)
N2-N3	42 (58)
AJCC 7th edition stage	
I	1 (1)
II	4 (6)
III	11 (15)
IV	56 (78)
Midline involvement	
No	21 (29)
Yes	51 (71)
Chemotherapy	
No	38 (53)
Yes	34 (47)
G-tube	
No	34 (47)
Yes	38 (53)

NOTE. All values are No. (%) unless otherwise indicated.

Abbreviation: AJCC, American Joint Committee on Cancer Staging Manual.

stato testato in 35 di 37 primari orofaringei (95%), 32 (91%) dei quali erano P16 positivi. Cinquantuno pazienti (71%) avevano un tumore primario che interessava o attraversava la linea mediana anatomica; le distanze tumorali dalla linea mediana per quei tumori interessanti o coinvolgenti la linea mediana sono descritte nella **Figura 1**. Tutti i pazienti avevano una TC preoperatoria con contrasto, e 59 (82%) presentavano una tomografia ad emissione di positroni (PET)-CT preoperatoria stadiativa.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a resezione chirurgica definitiva del primitivo e dissezione del collo ipsilaterale. L'esame istologico definitivo ha rivelato margini chirurgici close in 22 pazienti (30,5%), margini chirurgici positivi in 6 (8,3%), invasione dello spazio linfovascolare in 10 (19%) e invasione perineurale in 20 (28%). Nel collo omolaterale è stata campionata una mediana di 28,5 linfonodi (range da 7 a 61) e 19 pazienti avevano un collo pN0. Nei 53 pazienti con linfonodi ipsilaterali positivi, il numero mediano di linfonodi positivi era 2 (range da 1 a 10) e 46 su 53 (87%) avevano estensione extracapsulare.

Il collo controlaterale era clinicamente e radiograficamente negativo in tutti i pazienti e sezionato in 66 pazienti (92%). Dieci o più linfonodi sono stati rimossi nell'88% dei pazienti con dissezione controlaterale del collo. I sei pazienti che non sono stati sottoposti a dissezione controlaterale del collo presentavano complicanze postoperatorie (lembo non vitale, ventilazione meccanica, sialocele sottomandibolare) o esacerbazione di comorbidità preesistenti (sindrome del seno malato, disturbo mielo-proliferativo) che impedivano loro di sottoporsi alla dissezione controlaterale prevista del collo. Questi pazienti presentavano un'omissione dell'irradiazione del collo controlaterale e sono stati inclusi

nell'analisi del protocollo finale perché avevano tutti un collo ipsilaterale pN0 e TC negativa e PET/TC -18FDG.

Nessun paziente ha ricevuto trattamento sul collo controlaterale. Il letto tumorale primario è stato trattato in tutti i pazienti ed è stato l'unico sito trattato in 17 pazienti (24%). Il collo ipsilaterale è stato trattato in tutti i pazienti con metastasi linfonodali patologicamente provate, ma escluso in 17 su 19 pazienti (89%) che erano ipsilateralmente pN0. Tutti i pazienti hanno completato la PORT e la chemioterapia concomitante è stata somministrata in 34 pazienti (47%).

La dose mediana per il tumore primario e il letto linfonodale positivo è stata di 66 Gy in 33 frazioni (range, da 60 a 69,9 Gy) e la dose mediana al collo patologicamente coinvolto è stata di 54 Gy (range, da 52 a 54 Gy). Due pazienti hanno ricevuto 69,96 Gy in 2,12 Gy per frazione in un piccolo volume all'interno del CTV1 (letto tumorale) a causa della possibile progressione della malattia nell'intervallo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della radioterapia.

Outcome dei pazienti

All'ultimo follow-up non sono state riscontrate recidive nei pazienti con collo pN0 non irradiati. Tre pazienti presentavano una recidiva regionale, una nel collo patologicamente coinvolto e due a livello del collo non irradiato di cui una sincrona a livello locale e regionale e l'altra prima a livello locale e poi regionale. Entrambi i pazienti presentavano il primitivo in cavità orale (lingua mobile e pavimento), e hanno ricevuto il trattamento per il letto tumorale primario con completa omissione del collo PORT. Le recidive locali in questi due pazienti rientravano nella dose di prescrizione del PTV. La revisione dei piani effettuati ha rivelato che, sebbene i volumi nodali non erano stati trattati in modo elettivo, l'espansione di 2,0 cm dal letto tumorale al PTV faceva rientrare nell'isodose dei 50 Gy il livello IA unilaterale ed i livelli bilaterali IB. Anche il paziente con recidiva regionale isolata nel collo ha avuto un fallimento del trattamento all'interno della linea di isodose dei 60 Gy. Il tempo mediano alla recidiva regionale è stato di 43,1 mesi (range da 1,9 a 57,2 mesi). I due fallimenti del trattamento osservati nel collo non irradiato si sono tradotti in un RC assoluto del 97% (IC 95%, 93,4% al 100,0%). All'analisi di Kaplan-Meier, l'RC nel collo non irradiato a 5 anni era del 94,5%. Nove pazienti hanno manifestato fallimento del trattamento nel sito primario, inclusa la cavità orale (n = 4), l'orofaringe (n = 2), la laringe (n = 1) e l'ipofaringe (n = 2). Il tempo mediano a recidiva locale è stato di 16,1 mesi (intervallo da 1,7 a 57,2 mesi). I tassi a cinque anni di LC e RC erano rispettivamente dell'84% e del 93% (Fig. 2).

Recidiva a distanza si è verificata in 19 pazienti (26%), con un intervallo di tempo medio di 8,7 mesi (range, da 2,2 a 77 mesi). Venticinque pazienti (35%) erano deceduti al momento dell'ultimo follow-up, 18 dei quali sono deceduti a causa della patologia neoplastica. I tassi a cinque anni di PFS e OS erano rispettivamente del 60% e del 64%. All'analisi multivariata, i fattori associati a OS peggiore includevano una storia di fumo (HR, 3,58; IC 95%, 1,03-12,5; P = 0,04) e un tumore primario dell'ipofaringe (HR, 7,37; IC 95%, 1,72 a 31,53; P = .01).

Risultati QOL

Sono stati raccolti dati sul QOL per 67 pazienti, con 203 punti temporali individuali disponibili per l'analisi. Le misure di QOL sono riassunte nella **Figura 3**. I domini QOL globali e fisici non sono cambiati significativamente nel tempo. Abbiamo riscontrato cambiamenti significativi nel tempo per tutte le altre metriche di QOL. Per i domini emotivi e funzionali, ci sono state riduzioni

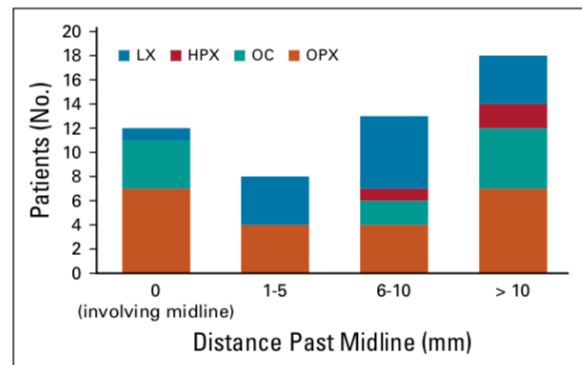


FIG 1. Distance past midline to the contralateral side in primaries that involved or crossed midline. HPX, hypopharynx; LX, larynx; OC, oral cavity; OPX, oropharynx.

significative tra il basale e 2 mesi dopo la RT (P, 0,01). Entrambe le misure sono migliorate di 6 mesi dopo la RT e non vi sono state differenze rispetto ai valori basali a 6, 12 o 24 mesi dopo la RT. Anche la xerostomia era peggiore dopo la RT e ha continuato a peggiorare rispetto al basale al completamento dopo 6 mesi (RT, 0,01). Entro 12 e 24 mesi, gli esiti della xerostomia non erano più statisticamente significativamente diversi dal basale dell'analisi a coppie (P.05).

DISCUSSIONE

In questo studio prospettico di fase II, è stata valutata la RC dopo omissione della PORT su colli pN0 in pazienti con HNSCC istologicamente confermato con caratteristiche patologiche ad alto rischio trattati con resezione chirurgica primaria e dissezione del collo. Nessun paziente in questo studio ha ricevuto PORT del collo controlaterale e 17 pazienti (24%) sono stati trattati solo a livello del tumore primario. Ad un follow-up mediano di 53 mesi, c'era un controllo del 97% nel collo pN0 non irradiato, che ha raggiunto l'end point primario. È importante sottolineare che anche i due pazienti che hanno avuto un fallimento del trattamento nel collo non irradiato hanno manifestato un fallimento locale, probabilmente a causa del reseeded di linfonodi dalla recidiva primaria.

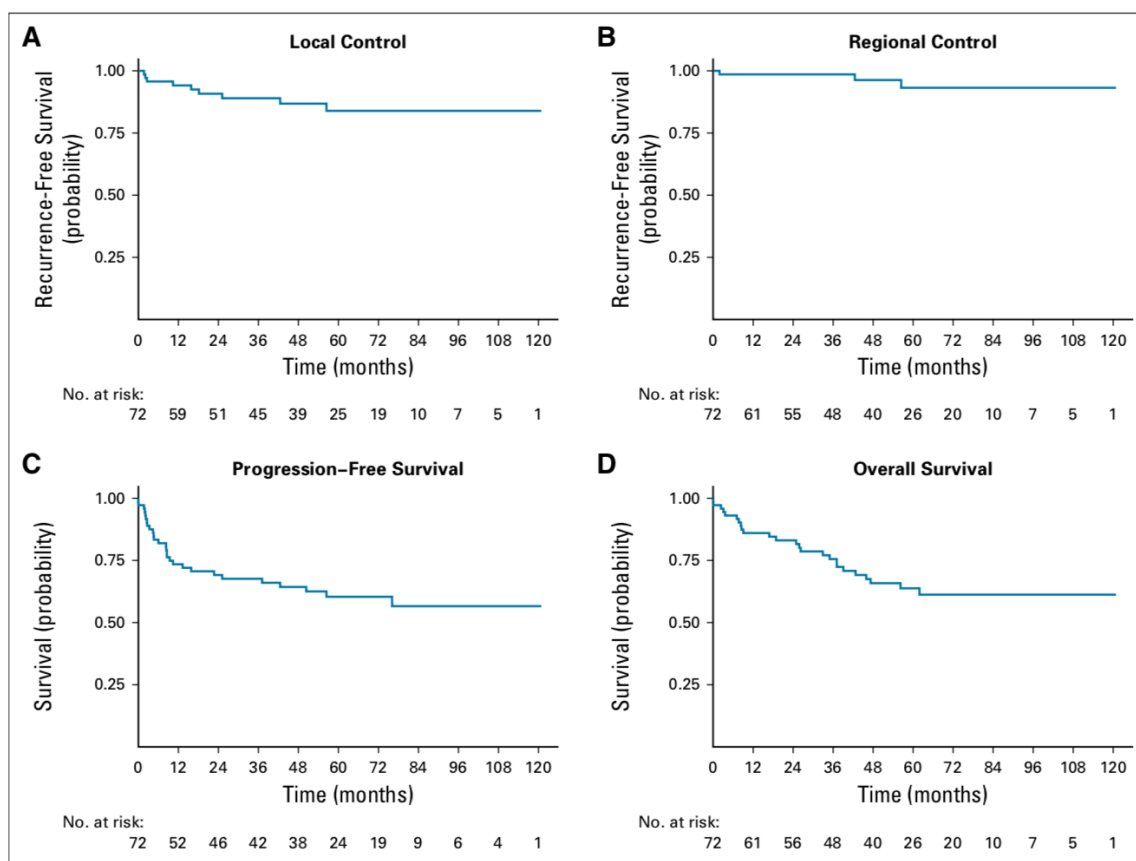


FIG 2. Kaplan-Meier estimates. (A) Local control; (B) regional control; (C) progression-free survival; (D) overall survival.

I pazienti hanno tollerato il trattamento, e tutte le misure di QOL sono tornate ai valori basali a 1 e 2 anni dopo il completamento della PORT.

A quanto pare, questo è il primo studio prospettico che valuta gli esiti di RC in pazienti ad alto rischio trattati con PORT a volumi limitati del collo. Precedenti studi retrospettivi si sono invece concentrati sull'erogazione della radiazione del collo ipsilaterale nelle primitività dell'orofaringe e della cavità orale in fase precoce, e solo una piccola parte degli studi si è concentrata sulla

PORT^{5,7,11-14,17}. I pazienti a basso rischio sono stati esclusi dallo studio, poiché è politica della Washington University utilizzare la PORT ipsilaterale del collo da sola. In una review, Al-Mamgani et al²³ hanno riassunto il tasso di recidiva controlaterale in pazienti con tumori orofaringei sottoposti a trattamento al solo collo ipsilaterale e hanno riscontrato che tra 1.116 pazienti esaminati, l'incidenza media di recidiva del collo controlaterale era solo del 2,4% quando al collo controlaterale veniva risparmiata la radiazione. Dopo l'intervento, il tasso di recidiva del collo controlaterale nel collo non irradiato è stato dallo 0% al 6%^{5,15}, sebbene il tasso sia aumentato con il carico nodale ipsilaterale¹⁵. Questi tassi di recidiva nodale nel collo controlaterale non irradiato sono simili a quelli del presente studio, anche se il 93% dei pazienti di questo studio aveva una malattia da stadio III a IV in vari siti secondari, tra cui primitività di ipofaringe e laringe, esclusi da studi simili.

Quando si considera l'omissione della PORT del collo controlaterale, il coinvolgimento della linea mediana è una componente consolidata del processo decisionale, poiché il coinvolgimento o l'estensione oltre la linea mediana è associato ad un aumentato rischio di recidiva del collo controlaterale in pazienti trattati unilateralmente^{6,11}.

In questi casi il tasso di recidiva del collo controlaterale non irradiato è stato stimato pari al 12,1% nei pazienti con carcinoma dell'orofaringe²³. Tuttavia, nel presente studio, il 71% dei pazienti presentava tumori che attraversavano o interessavano la linea mediana. Tuttavia, è importante

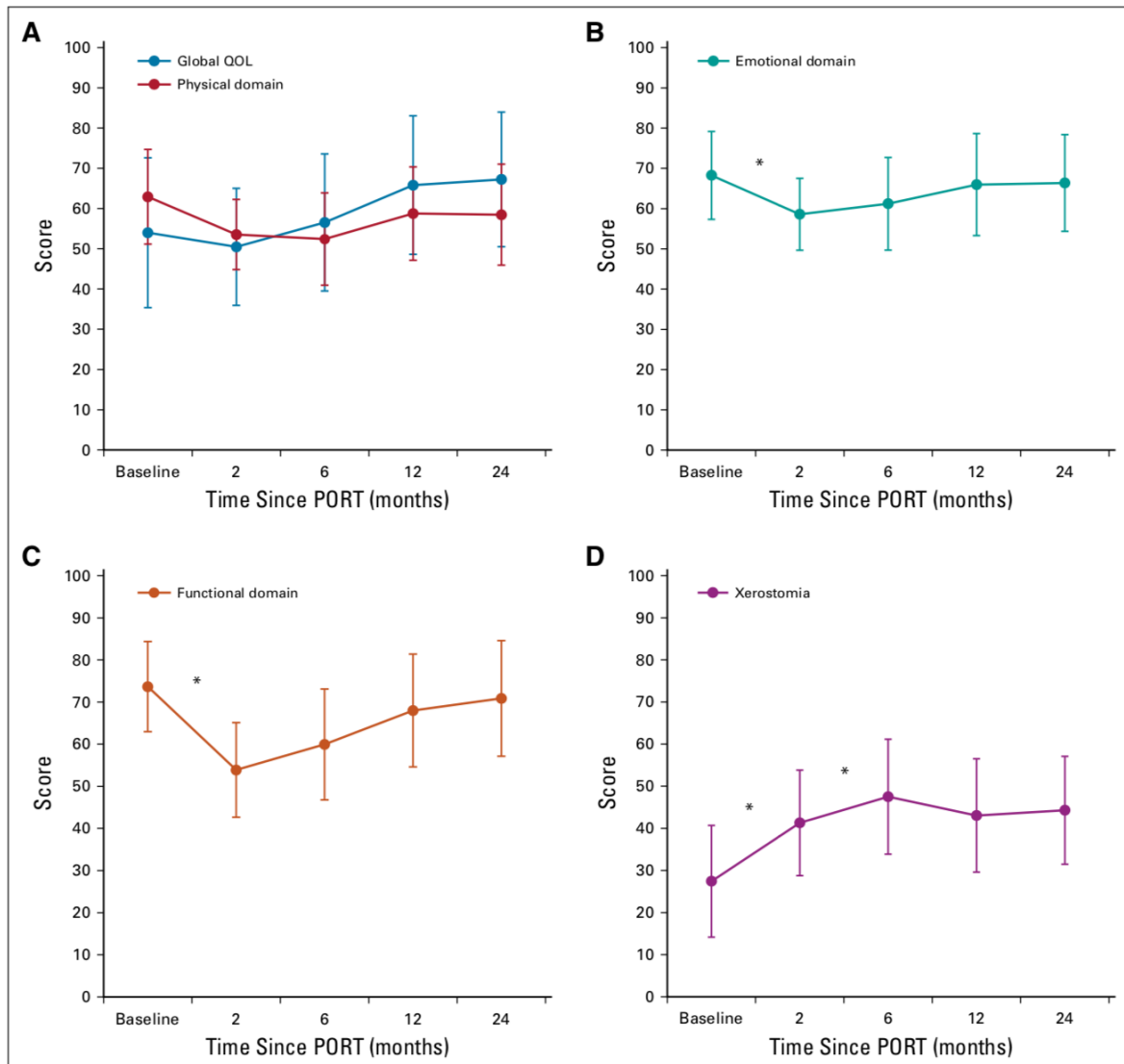


FIG 3. Longitudinal quality-of-life (QOL) outcomes. Error bars are the standard deviation from mean. Asterisks (*) denote a statistically significant difference using Tukey's comparisons to analyze pairwise differences. (A) Global QOL and physical domain outcomes. There were no significant differences across time points for both global and physical domains. A higher score reveals a better QOL. (B) Emotional domain. A higher score reveals a better QOL. (C) Functional domain. A higher score reveals a better QOL. (D) Xerostomia. A higher score reveals worse xerostomia. PORT, postoperative radiation therapy.

notare che il 92% dei pazienti in questo studio presentava stadiazione chirurgica del collo controlaterale. L'8% non sottoposto a dissezione controlaterale del collo aveva un collo ipsilaterale negativo all'esame istologico e una PET-FDG senza evidenza di malattia nodale²⁴.

Sebbene i tumori che invadono la linea mediana abbiano tassi più elevati di recidiva cervicale controlaterale, gli studi sul drenaggio linfatico non hanno rivelato connessioni linfatiche ai linfonodi cervicali controlaterali^{25,26}. Può essere che il drenaggio linfatico sia stabilito dall'origine tumorale primaria, il che può spiegare il basso tasso di recidive controlaterali segnalate. Nel seguente studio, le recidive regionali nel collo pN0 non irradiato si sono verificate contemporaneamente o in sequenza dopo la recidiva locale. Le recidive locali possono avere alterati schemi di drenaggio dal primario, dati dai cambiamenti anatomici trattamento-correlati, che potrebbero aver stabilito nuovi schemi di drenaggio sul lato controlaterale.

Le misure di QOL a lungo termine riportate dai pazienti in questo studio non erano significativamente diverse dai valori basali. Sebbene la mancanza di una differenza statisticamente significativa al follow-up a lungo termine possa essere potenzialmente guidata da una dimensione ridotta del campione, è importante notare che tutte le misure di QOL sono migliorate nel tempo.

Sebbene non vi sia un gruppo di confronto diretto per i pazienti che ricevono PORT bilaterale al collo, studi precedenti di PORT IMRT per HNSCC localmente avanzato hanno dimostrato che i pazienti presentano deficit residui di QOL al follow-up a lungo termine, in particolare in misure oggettive di riduzione e produzione di saliva^{27,28}. Pertanto, questi risultati indicano un miglioramento della QOL post-trattamento. Ciò è probabilmente attribuibile al volume limitato irradiato ed è coerente con studi precedenti che hanno notato un miglioramento della qualità della vita con volumi ridotti^{3,4}.

Si è trattato di uno studio prospettico di fase II non randomizzato e sono state riconosciute diverse limitazioni. I pazienti inclusi in questo studio erano un gruppo selezionato che erano considerati abbastanza sani per un approccio chirurgico primario. La dissezione del collo controlaterale prevista non è stata eseguita in sei pazienti con complicanze postoperatorie o comorbidità mediche. Tuttavia, a causa dello stato pN0 del collo ipsilaterale e di studi di imaging negativo, si è ritenuto che il rischio di malattia del collo controlaterale per questi sei pazienti fosse relativamente basso. È importante sottolineare che i pazienti sono stati reclutati da un centro di riferimento terziario ad alto volume e sono stati trattati da chirurghi H&N specifici per i vari siti, patologi, oncologi radioterapisti e oncologi medici. Tutti i campioni chirurgici sono stati valutati da patologi specializzati in patologia H&N. I linfonodi sono stati meticolosamente identificati e valutati, ma non tutti sono stati sezionati in serie. Sebbene la Washington University continui ad omettere PORT nei colli pN0 come standard istituzionale di cura, esistono pochi dati di conferma e i risultati potrebbero non essere riproducibili al di fuori di un centro ad alto volume. Sebbene le misure di QOL raccolte siano tornate al basale, la disfunzione della spalla non è stata misurata. Le dissezioni controlaterali sul collo erano selettive, ma il rischio a lungo termine di disfunzione del collo e delle spalle non è zero, il che potrebbe compensare l'esito complessivo della QOL. Infine, c'è un'eterogeneità nei siti secondari della malattia inclusi, alcuni dei quali sono noti per avere una prognosi diversa e tassi diversi di recidiva della malattia regionale. Tuttavia, l'end point primario di questo studio non è stato influenzato dal sito secondario di analisi.

In questo studio di fase II, che ha eliminato la PORT nei colli pN0 in pazienti con HNSCC localmente avanzato, è stato raggiunto l'endpoint primario dello studio, con il controllo del 97% nei colli non irradiati. I pazienti hanno tollerato il trattamento senza effetti negativi a lungo termine sulle misure di QOL. Studi di conferma completati a livello multicentrico con dati specifici del sito secondario aiuteranno ad aumentare il livello di evidenza a supporto di questo approccio.

REFERENCES

1. Manikantan K, Khode S, Sayed SI, et al: Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 35:724-732, 2009
2. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al: 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* 45:577-587, 1999

3. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:127-136, 2011
4. Spencer CR, Gay HA, Haughey BH, et al: Eliminating radiotherapy to the contralateral retropharyngeal and high level II lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma is safe and improves quality of life. *Cancer* 120:3994-4002, 2014
5. Chin R-I, Rao YJ, Hwang MY, et al: Comparison of unilateral versus bilateral intensity-modulated radiotherapy for surgically treated squamous cell carcinoma of the palatine tonsil. *Cancer* 123:4594-4607, 2017
6. Liu C, Dutu G, Peters LJ, et al: Tonsillar cancer: The Peter MacCallum experience with unilateral and bilateral irradiation. *Head Neck* 36:317-322, 2014
7. Jensen K, Overgaard M, Grau C: Morbidity after ipsilateral radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 85:90-97, 2007
8. Lindberg R: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29:1446-1449, 1972
9. Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, et al: Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian Association Of Radiation Oncology - Head and Neck Working Group. *Radiat Oncol* 9:264, 2014
10. Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, et al: Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 7:246-253, 2017
11. O'Sullivan B, Warde P, Grice B, et al: The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 332-343, 2001
12. Jackson SM, Hay JH, Flores AD, et al: Cancer of the tonsil: The results of ipsilateral radiation treatment. *Radiother Oncol* 51:123-128, 1999
13. Huang SH, Waldron J, Bratman SV, et al: Re-evaluation of ipsilateral radiation for T1-T2N0-N2b tonsil carcinoma at the Princess Margaret Hospital in the human papillomavirus era, 25 years later. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98:159-169, 2017
14. Cerezo L, Martín M, López M, et al: Ipsilateral irradiation for well lateralized carcinomas of the oral cavity and oropharynx: Results on tumor control and xerostomia. *Radiat Oncol* 4:33, 2009
15. Vergeer MR, Doornaert PAH, Jonkman A, et al: Ipsilateral irradiation for oral and oropharyngeal carcinoma treated with primary surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:682-688, 2010
16. Koo BS, Lim YC, Lee JS, et al: Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 28:896-901, 2006
17. Vergeer MR, Doornaert PA, de Bree R, et al: Postoperative elective nodal irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: Outcome and prognostic factors for regional recurrence. *Ann Oncol* 22:2489-2494, 2011
18. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group: End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck* 21:694-702, 1999
19. Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al: Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:571-578, 2001
20. Grégoire V, Ang K, Budach W, 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* 110:172-181, 2014

21. Bernier J, Dommé C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952, 2004
22. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937-1944, 2004
23. Al-Mamgani A, van Werkhoven E, Navran A, et al: Contralateral regional recurrence after elective unilateral neck irradiation in oropharyngeal carcinoma: A literature-based critical review. *Cancer Treat Rev* 59:102-108, 2017
24. Park JT, Roh J-L, Kim JS, et al: (18)F FDG PET/CT versus CT/MR imaging and the prognostic value of contralateral neck metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiology* 279:481-491, 2016
25. Fisch UP, Sigel ME: Cervical lymphatic system as visualized by lymphography. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 73:870-882, 1964
26. Larson DL, Lewis SR, Rapperport AS, et al: Lymphatics of the mouth and neck. *Am J Surg* 110:625-630, 1965
27. Chen AM, Daly ME, Farwell DG, et al: Quality of life among long-term survivors of head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:129-133, 2014
28. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al: Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: Clinical and functional results. *J Clin Oncol* 28:2732-2738, 2010