



Linee guida TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



Coordinatore	Licitra Lisa	Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Università degli Studi - Milano	
Segretario	Baldi Giacomo Giulio	Oncologia Medica - Nuovo Ospedale "S. Stefano" - Dipartimento Oncologico ASL Toscana Centro - Prato	
Estensori	Bonomo Pierluigi	Radioterapia - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi-Firenze	
	Calareso Giuseppina	Diagnostica Radiologica 1 - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	
	Cossu Rocca Maria	Oncologia Medica Urogenitale e Cervico Facciale - Istituto Europeo di Oncologia - Milano	
	Gatta Gemma	Epidemiologia valutativa - Dipartimento di Medicina Predittiva e Preventiva - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano	
	Ghi Maria Grazia	Oncologia Medica 2 - Istituto Oncologico Veneto - Padova	
	Gori Franca	Associazione Voglia di Vivere - Pistoia	
	Maddalo Marta	Radioterapia - Spedali Civili di Brescia	
	Mirabile Aurora	Oncologia Medica - Università Vita-Salute San Raffaele - Milano	
	Morbini Patrizia	Anatomia Patologia - Università degli Studi di Pavia - Fondazione IRCCS Policlinico S.Matteo - Pavia	
	Santangelo Claudia	Associazione Vivere Senza Stomaco Si Può - Ferrara	
	Succo Giovanni	Otorinolaringoiatria - ASL To 1 - Ospedale Martini - Torino	
		FPO IRCCS - Istituto del Cancro di Candiolo Dipartimento di oncologia - Università degli Studi di Torino	
Revisori	Benasso Marco	AIOM	Oncologia Medica - Ospedale San Paolo - Savona
	Bossi Paolo	AIOM	Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano
	Perri Francesco	AIOM	Oncologia medica testa-collo e sarcoma- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Pascale- Napoli
	Merlano Marco Carlo	AIOM	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle - Cuneo
	Ferrari Daris	AIOM	Oncologia Medica - ASST Santi Paolo e Carlo - Milano
	Corvò Renzo	AIRO	Radioterapia - Ospedale Policlinico San Martino e Università degli Studi - Genova
	Pajar Fabiola	AIRO	Radioterapia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa
	Presutti Livio	AIOCC	Otorinolaringoiatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Modena
	Cappabianca Salvatore	SIRM	Radiologia 1 - Azienda Ospedaliero-Universitaria Università della Campania L. Vanvitelli - Caserta
	Maiorano Eugenio	SIAPEC-IAP	Anatomia Patologica - Policlinico di Bari - Università degli studi di Bari

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Certeza delle Prove						
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Certeza globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

1. Aspetti generali.....	8
1.1 Introduzione.....	8
1.1.1 <i>Eziopatogenesi, istopatologia e storia naturale</i>	8
1.1.2 <i>Modalità di diffusione linfonodale</i>	11
1.2 Stadiazione clinica e patologica.....	11
1.3 Diagnostica per immagini e strumentale.....	12
1.3.1 <i>RM con mezzo di contrasto</i>	13
1.3.2 <i>TC con mdc</i>	13
1.3.3 <i>PET-TC FDG</i>	13
1.3.4 <i>Ecotomografia</i>	15
1.3.5 <i>Altri esami</i>	15
1.4 Fattori predittivi di risposta e tossicità.....	16
1.5 Trattamento radicale (Stadi iniziali-T1-T2, N0).....	16
1.6 Combinazioni di terapia medica e radioterapia (Stadi localmente avanzati).....	17
1.7 Trattamento adiuvante.....	26
1.8 Ritrattamenti con radioterapia e chemo-radioterapia.....	32
1.9 Trattamento palliativo.....	34
1.10 Terapia di supporto.....	41
1.11 Follow-up.....	42
2. Carcinoma della rinofaringe.....	55
2.1 Introduzione.....	55
2.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione.....	55
2.3 Indicazioni terapeutiche generali.....	56
2.4 Note di tecnica radioterapica.....	59
2.5 Risultati attesi.....	59
2.6 Re-irradiazione.....	59
<i>Figure - Carcinomi della rinofaringe</i>	61
3. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	68

Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile

Appendice 2: Flow di selezione degli studi

1. Aspetti generali

1.1 Introduzione

In queste raccomandazioni cliniche s'intendono per "tumori della testa e del collo" le neoplasie che originano dalle seguenti sedi anatomiche: cavità nasali e seni paranasali, faringe (rinofaringe, orofaringe ed ipofaringe), ghiandole salivari, cavità orale, e laringe. Sono pertanto esclusi i tumori della tiroide, che presentano caratteristiche peculiari e sono oggetto di linee guida dedicate. Sono trattati essenzialmente principi generali di eziopatogenesi, epidemiologia e storia naturale, stadiazione clinica e patologica, diagnostica per immagini e strumentale, principi generali di trattamento negli stadi iniziali ed avanzati della malattia come anche principi generali di terapia di supporto e follow-up.

Non sono trattate nel dettaglio le singole sottosesti in questa edizione, date le peculiarità di approccio multidisciplinare che esula da queste linee guida, tranne le neoplasie della rinofaringe, sede di particolare interesse per l'oncologo medico.

1.1.1 Eziopatogenesi, istopatologia e storia naturale

I tumori maligni della testa-collo rappresentano in Italia circa il 3% di tutti i tumori maligni (GLOBOCAN, <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>). Ogni anno si diagnosticano circa 172.000 nuovi casi, ma la maggior parte di essi si osserva nella popolazione maschile (131.000 casi). L'incidenza annuale è 18/100.000 abitanti, un dato simile a quello riscontrato nella Unione Europea. La malattia è tre volte più frequente nel nord del paese. L'incidenza aumenta con l'età per tutte le sedi con eccezione del rinofaringe. Nei bambini, questi tumori sono eccezionali e prevalentemente si riconoscono i tumori epiteliali delle ghiandole salivari [Busco et al, Epidemiol Prev 2016].

Per tutte le sedi gli uomini hanno rischio maggiore rispetto alle donne, variabile da >10 volte per la sede laringea a 1,4 per i carcinomi delle ghiandole salivari. Circa il 24% dei nuovi casi di tumore di testa e collo viene diagnosticato in pazienti di età superiore a 70 anni. La prevalenza delle donne affette tende ad aumentare con l'età.

Il 93% dei tumori di testa e collo sono tumori epiteliali. Il 90% dei tumori maligni in questa sede sono carcinomi squamo-cellulari (SCC).

I tumori della testa e del collo sono un gruppo molto eterogeneo da diversi punti di vista.

Eziopatogenesi: molte di queste neoplasie hanno una dimostrata correlazione con precise abitudini di vita come fumo di sigaretta (tutte le forme epiteliali dei tumori di testa collo) e abuso di alcol (tumori laringei, delle ghiandole salivari, del cavo orale e oro-ipofaringei), o condeterminate attività lavorative, quali l'esposizione alle polveri del legno, del cuoio (adenocarcinomi di tipo intestinale delle fosse nasali e dell'etmoide) ed all'amianto (laringe) [Charbotel et al, Crit Rev Oncol Hematol 2014]. Per alcune di esse, infine, è stata dimostrata la correlazione con alcune infezioni virali (virus di Epstein-Barr nei tumori rinofaringei, papilloma-virus nei carcinomi orofaringei) [Cyprian et al, Front Oncol 2018].

Il 75% delle neoplasie e di testa e collo sono causate da fumo ed alcool [Toporcov et al, Int J Epidemiol 2015]. L'effetto dei due fattori è sinergico: il rischio si moltiplica e risulta superiore, a chi non fuma e beve, di 80 volte per carcinoma del cavo orale e di 12 volte per quello della laringe. Il rischio di sviluppare un cancro in queste sedi sarebbe correlato alla quantità di sigarette fumate, essendo doppio per i soggetti che ne fumano più di 20 al dì, rispetto quelli che ne fumano meno di 20. Il rischio di sviluppare un cancro tende a diminuire dopo la cessazione, sino ad avvicinarsi a quello dei non fumatori, dopo circa 15 anni dalla cessazione dell'abitudine. I danni prodotti dal tabacco nero (quello di sigari, pipa e di alcuni tipi di sigarette "self made") sono più elevati per l'alta concentrazione di sostanze carcinogeniche come le N-Nitrosamine e le 2-naphthylamine contenute in esso. Il rischio sarebbe circa il doppio, a parità di esposizione, rispetto a

quello biondo, comunemente usato per le sigarette prodotte dalle marche più diffuse. Il fumo, nei non bevitori, è associato soprattutto allo sviluppo di neoplasie laringee. Solo il 7% dei carcinomi della laringe è attribuibile all'alcol in pazienti che non sono mai stati esposti al fumo di tabacco. [Hashibe et al, J Natl Cancer Inst 2007].

Altri fattori di rischio per lo sviluppo delle neoplasie testa-collo sono l'esposizione quotidiana ad inquinamento ambientale da fumo prodotto dalla combustione di stufe a carbone o a legna. Come anticipato, lo sviluppo di questi tumori è da mettere in relazione con diverse professioni e sostanze presenti in ambienti lavorativi: l'esposizione professionale alle polveri di legno e provenienti dalla lavorazione del cuoio, la polvere di silice, polvere da lavorazione tessile, alla presenza di formaldeide nei cicli produttivi, di nichel, cadmio, clorofenoli, fumi da saldatura e la nota esposizione a radiazioni ionizzanti.

Una dieta povera in vegetali e frutta fresca e particolarmente ricca in carne rossa e la scarsa igiene orale, sono altrettanto considerati quali fattori di rischio per lo sviluppo di questi tumori. Vi è una forte evidenza che il sovrappeso e l'obesità incrementino il rischio di carcinoma della bocca, faringe e laringe. Sovrappeso e obesità sono condizioni associate a iperinsulinemia e alti livelli di estrogeni biodisponibili. Insulina ed estrogeni stimolano la mitosi e inibiscono l'apoptosi, situazioni che favoriscono la proliferazione cellulare. L'obesità inoltre stimola i processi infiammatori, che a loro volta promuovono la tumorigenesi.

L'infezione da papilloma-virus (HPV), soprattutto HPV16 e molto meno frequentemente HPV18 [D'Souza et al, N Engl J Med 2007, Gillison et al, J Natl Cancer Inst 2000, Gillison et al, J Natl Cancer Inst 2008] è riconosciuta quale responsabile di una discreta percentuale di neoplasie orofaringee, soprattutto a carico della tonsilla, anche quando non coesistono i comuni fattori di rischio.

In Italia si stima che il 31% dei casi di carcinoma dell'orofaringe sia dovuto all'infezione da HPV, mentre sono state stimate frazioni inferiori, <10% e 2.4%, per i carcinomi del cavo orale e della laringe, rispettivamente, [De Flora et al, J Prev Med Hyg 2015].

L'infezione da Epstein Barr Virus (EBV) ed alcune abitudini alimentari, quali il consumo di vegetali non freschi, carne rossa e di pesce salato secondo lo stile cantonese, sono i principali fattori di rischio per i carcinomi della rinofaringe che, anche per tale motivo, sono più frequenti in alcune popolazioni (paesi asiatici e nord-africa) [<https://www.wcrf.org/dietandcancer/nasopharyngeal-cancer>]. I carcinomi che insorgono in pazienti con infezione da EBV sono carcinomi con differenziazione spino cellulare non cheratinizzanti e colpiscono soggetti giovani. La presenza del virus nelle cellule tumorali e il riscontro di EBV-DNA plasmatico possono essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali (es. carcinomi squamocellulari non EBV-correlati).

L'incidenza delle neoplasie di testa collo è inoltre più elevata nei pazienti affetti da anemia di Fanconi ed in soggetti immunosoppressi (per esempio HIV+ o trapiantati) o in soggetti con sindrome di Li-Fraumeni [Kutler WT al, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003, Powles et al, J Laryngol Otol 2004, Purgina et al, Patholog Res Int 2011].

L'età avanzata è stata riconosciuta quale fattore di rischio importante per lo sviluppo di queste neoplasie: l'abbassamento delle difese immunitarie, l'aumento di mutazioni indotte dai carcinogeni contenuti nel fumo e nell'alcol e la ridotta capacità di riparazione del DNA aumentano l'incidenza di tumore nella popolazione anziana [Siddiqui et al, Semin Radiat Oncol 2012]. Un altro importante fattore di rischio è dato dai pregressi trattamenti radioterapici sul distretto testa-collo, effettuati, ad esempio, per altre indicazioni (linfomi).

Poiché i suddetti fattori di rischio sono comuni anche a neoplasie di altri distretti come esofago e polmone, non è infrequente riscontrare neoplasie primitive multiple, sincrone o metacrone.

La sopravvivenza dei pazienti con tumore della testa collo, quella calcolata nella popolazione, ossia studiata in tutti i pazienti diagnosticati a una certa data, per tutte le età d'insorgenza e che accedono a tutti i tipi di ospedale, specializzati o generali, viene descritta dai registri tumori di popolazione. In Italia, la sopravvivenza a 5 anni per questi tumori è superiore, a quella osservata nella popolazione media europea. La percentuale di pazienti sopravvissuti a 1,3 e 5 anni è 80%, 63% e 57%, rispettivamente [Busco et al,

Epidemiol Prev 2016]. La sopravvivenza a 5 anni è significativamente peggiore nei pazienti anziani: 45% negli uomini con più di 75 anni e 75% nei più giovani (<45 anni). Si è osservato un miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti italiani con tumore della testa collo, da 51% a 5 anni per le diagnosi degli anni '90 a quasi 60% per quelle dopo il 2010. In base ai risultati di uno studio europeo, la maggior parte dei pazienti con un tumore della testa collo (54%) giunge alla diagnosi in stadio avanzato, ossia con tumore esteso alle sedi limitrofe alla lesione principale e/o con linfonodi locoregionali coinvolti e/o addirittura con metastasi a distanza. [Gatta et al, Eur J Cancer, 2015].

Cancerizzazione a campo (Field cancerization): Il progressivo accumulo di alterazioni genetiche rappresenta la base della progressione/trasformazione da cellula normale a cellula neoplastica. Probabilmente una delle più precoci alterazioni geniche del processo di carcinogenesi è la perdita di materiale cromosomiale (LOH: Loss Of Heterozygosity). Nei tumori epiteliali tali alterazioni avvengono primariamente nelle cellule staminali (cellule dello strato basale dell'epitelio che si rinnovano autonomamente e producono cellule figlie che si differenzieranno in tutte le altre cellule tipiche del tessuto maturo). Nel loro insieme queste cellule costituiscono l'unità clonale. Nell'epitelio adiacente alla sede del tumore che appare macroscopicamente sano, sono state identificate unità clonali contenenti alterazioni oncogeniche. Questo tessuto apparentemente sano attorno al tumore è definito "campo a rischio" (*field at risk*). In pazienti portatori di carcinomi del cavo orale ed orofaringee tali "campi a rischio" sono stati identificati in circa un terzo dei casi [Tabor MP et al, Am J Pathol 2002]. È probabile che queste alterazioni iniziali clonali siano all'origine dello sviluppo di nuovi carcinomi nelle porzioni adiacenti al tumore già trattato. Normalmente invisibili alla semplice ispezione clinica, questi campi a rischio possono assumere l'aspetto di lesioni leucoplasiche. Un dato di rilievo è che queste lesioni iniziali tendono a trasformarsi in carcinoma con un costante rapporto del 2–3% per anno [Schepman et al, Oral Oncol 1998]. L'implicazione clinica della presenza dei campi a rischio attorno al tumore target è rilevante, infatti pazienti trattati per carcinoma del cavo orale ed orofaringee sviluppano tumori metacroni o sincroni in percentuali variabili piuttosto elevate comprese tra 17 e 30%. Nel caso dei tumori metacroni è di particolare importanza clinica/prognostica definire se trattasi di recidiva locale di malattia oppure di insorgenza di un secondo tumore primitivo. La definizione di queste due entità sul piano clinico non è completamente condivisa, tuttavia uno dei criteri proposti considera schematicamente la distanza della nuova neoplasia in termini spaziali e temporali dalla neoplasia target: (i) recidiva locale: esame istologico precedente non radicale e/o tumore insorto a <2 cm dalla sede della neoplasia target e <3 anni dal trattamento precedente; (ii) tumore primitivo secondario: esame istologico precedente radicale, distanza >2 cm oltre i 3 anni dal trattamento del tumore target. L'introduzione dell'analisi comparativa dei pattern molecolari della neoplasia target e della nuova neoplasia permetterebbe di superare questa distinzione meramente clinica: (i) recidiva locale: tutte le aberrazioni molecolari sono simili in entrambi i tumori; (ii) tumore secondario primitivo: i marcatori molecolari sono in parte simili ed in parte differenti [Braakhuis et al, Head Neck 2002, Braakhuis et al, Cancer Res 2003].

Istopatologia: nella grande maggioranza dei casi i tumori della testa e del collo sono carcinomi squamocellulari di vario grado di differenziazione (ICDO 8070/3); varianti differenti sono comunque riportate nella classificazione WHO del 2017 (carcinoma verrucoso, carcinoma basaloide, carcinoma squamoso papillare, carcinoma a cellule fusate, carcinoma squamoso acantolitico, carcinoma adenosquamoso, carcinoma linfoepiteliale, carcinoma cunicolato) [El-Naggar et al, WHO 2017].

Storia naturale: nella malattia in stadio iniziale (T1–2, N0) il problema clinico principale è il controllo loco-regionale. Infatti, il rischio di metastatizzazione a distanza è molto basso anche se, per le neoplasie rinofaringee e i carcinomi indifferenziati in generale, tale evenienza deve essere considerata anche negli stadi iniziali di malattia.

Il rischio di metastasi ai linfonodi è strettamente correlato alla sede del tumore primitivo (più o meno ricca di drenaggio linfatico) e, in alcuni distretti, aumenta in rapporto allo spessore d'infiltrazione del tumore primitivo; tale rischio è stato ben codificato soprattutto per quel che concerne le neoplasie del cavo orale (lingua e pavimento, vedi tabella) [Spiro et al, Am J Surg 1986], ed a conferma di ciò, uno studio randomizzato ha indicato l'utilità della linfadenectomia profilattica in caso di spessore di infiltrazione > 3 mm [D'Cruz et al, N Engl J Med 2015].

Spessore d'infiltrazione di T	<2 mm	2-8 mm	>8 mm
Rischio N +	7.5%	25.7%	41.2%

Una vasta meta-analisi (16 studi, 1136 pazienti) [Huang et al, Cancer 2009] ha ulteriormente precisato la relazione tra lo spessore d'infiltrazione del tumore primitivo (T) e la probabilità di diffusione linfonodale nei tumori del corpo linguale, identificando un cut-off superiore a 4 mm (su campione patologico fissato dopo chirurgia) quale predittivo di metastatizzazione linfonodale precoce.

Negli stadi localmente avanzati (stadio III e IV-cM0) il problema della metastatizzazione a distanza diventa relativamente più rilevante, soprattutto alla luce dei progressi terapeutici degli ultimi anni riguardo il controllo locoregionale della malattia.

1.1.2 Modalità di diffusione linfonodale

La diffusione linfonodale rappresenta l'evento più probabile nella maggior parte dei tumori epiteliali della testa e del collo anche se con un'ampia variabilità legata alla sede ed alla estensione della malattia. I linfonodi sedi di localizzazione metastatica regionale sono quelli del collo.

Per uniformare l'approccio clinico al paziente con tumore testa-collo, è necessario che tutti i professionisti coinvolti riferiscano in modo univoco circa le sedi del coinvolgimento linfonodale cervicale.

Per questo dovrebbe essere di riferimento la classificazione proposta inizialmente da Robbins con relative e successive modifiche [Robbins et al, Otolaryngol Clin North Am 1998, Robbins et al, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002]. Essa prevede sei livelli linfonodali con precisi limiti anatomici identificabili alla indagine clinica, radiologica e chirurgica. I linfonodi del livello VII sono quelli mediastinici superiori. L'approccio chirurgico codificato come svuotamento linfonodale laterocervicale tiene conto di questa suddivisione topografica delle stazioni linfonodali e impone all'operatore di definire/descrivere con precisione l'estensione del suo intervento. Una dissezione linfonodale selettiva dovrebbe includere almeno 10 linfonodi. Nel caso di uno svuotamento radicale modificato o radicale dovrebbe contenerne almeno 15.

La probabilità d'interessamento dei vari livelli è molto diversa a seconda della sede e dello stadio della neoplasia primitiva.

1.2 Stadiazione clinica e patologica

La classificazione viene comunemente effettuata utilizzando il sistema TNM, modificato nel 2017 (UICC/AJCC 8ª Edizione). L'ultima edizione ha apportato modifiche significative per alcune sottosedi. Rimandiamo ad essa per un'attenta lettura [Brierley et al, TNM 8th edition 2016]. La performance predittiva della nuova classificazione è stata oggetto di alcuni interessanti lavori a cui si rimanda per ulteriore approfondimento [Lydiatt et al, CA Cancer J Clin 2017, Wurdemann et al, Front Oncol 2017, Huang et al, Curr Treat Options Oncol 2017].

In particolare, per quel che concerne i tumori dell'orofaringe HPV positivi, la nuova classificazione ha ridotto l'impatto dell'estensione linfonodale sullo stadio di malattia e di conseguenza meglio riesce a catturare le differenze prognostiche nei diversi stadi. Tuttavia essa non può attualmente essere utilizzata per sdoganare trattamenti non standard (come ad esempio quelli deintensificati).

Per quel che concerne i tumori del cavo orale, è stato introdotto nella categorizzazione del T il parametro "profondità d'invasione" (vedi distinzione fra profondità d'invasione e spessore del tumore) che ha fatto contestualmente scomparire il concetto di invasione della muscolatura estrinseca della lingua quale criterio di categorizzazione in T4. La profondità viene valutata in superficiale (<5 mm), media (5–10 mm) e profonda (>10 mm). Ogni 5 mm di profondità aumenta il grado di categorizzazione T di un livello (fino a 10 o più mm di profondità).

Altro concetto rivisto riguarda l'estensione extranodale quale parametro prognostico sfavorevole. Difatti tale concetto ad oggi risulta vero per tutte le sottosedi, tranne che per le neoplasie dell'orofaringe HPV positive. Inoltre, ad oggi, viene considerata la presenza di estensione extracapsulare (ENE+) solo in caso di diffusione microscopica, alla valutazione patologica, maggiore di 2 mm oltre la capsula linfonodale o nei casi che presentano evidente diffusione ai tessuti circostanti durante la dissezione chirurgica.

In aggiunta a quanto detto, può essere assegnata una diagnosi anche clinica di ENE+ ma solo in presenza di dati clinici inconfutabili (invasione cutanea, invasione di nervi cranici con disfunzione degli stessi, linfonodi multipli confluenti ecc.) supportati anche da dati radiologici estremamente suggestivi di invasione extranodale. Tuttavia l'estensione extranodale definita solo radiologicamente non è sufficiente a classificare la malattia ENE+. La presenza di ENE+ patologica incrementa la categorizzazione dello stato linfonodale di un livello rispetto all'inquadramento clinico. In presenza di situazioni ambigue è regola generale adottare la stadiazione inferiore (prognosticamente più favorevole).

L'AJCC pone l'attenzione su altri parametri (pattern d'invasione del tumore; invasione perineurale; invasione linfovaskolare; comorbidità ecc....) che al momento attuale però, se pur considerati importanti dal punto di vista prognostico, non sono ritenuti tali da dover modificare l'inquadramento TNM del singolo paziente.

La stadiazione patologica, ossia dopo intervento chirurgico, aggiunge informazioni riguardo la prognosi ed è importante ai fini della scelta del trattamento post-operatorio. Riguardo la diffusione linfonodale, le informazioni patologiche dovranno definire – oltre alle dimensioni, al numero dei linfonodi interessati e al livello - anche l'eventuale infiltrazione capsulare. La stadiazione post-operatoria deve inoltre fornire informazioni riguardo i margini di resezione (infiltrazione e adeguatezza) e la presenza di invasione vascolare peritumorale, di embolizzazione linfatica ed interessamento perineurale. Limitatamente alla laringe glottica vengono ritenuti adeguati anche margini inferiori ai 5 mm (vedi sezione dedicata). Solo la stadiazione patologica può quindi fornire informazioni riguardo la radicalità oncologica (R0) dell'intervento.

1.3 Diagnostica per immagini e strumentale

Circa la metà dei tumori maligni di testa e collo sono diagnosticati in stadio avanzato. Il ritardo diagnostico e professionale è dato dall'intervallo temporale tra inizio dei sintomi e trattamento. L'impatto sulla prognosi è molto difficile da valutare, data la presenza di numerosi fattori confondenti. Tuttavia esistono alcune evidenze attestanti che il ritardo diagnostico sia predittivo di sopravvivenza, determinando una riduzione delle possibilità di controllo locale di malattia ed in definitiva una prognosi peggiore.

La visita specialistica rappresenta il primo passo dell'approccio al paziente con tumore di testa e collo e non può essere sostituita da alcuna indagine strumentale. La visita deve comprendere l'esame clinico/endoscopico delle vie aero-digestive superiori (VADS), la palpazione delle stazioni linfonodali cervicali, delle ghiandole salivari maggiori, della tiroide e la valutazione dello stato dei nervi cranici. Il lavoro in team multidisciplinare si è dimostrato essere il migliore metodo per la cura e la sicurezza del paziente.

L'imaging è ormai diventata parte integrante nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori del distretto cervico-facciale; essa è infatti, complementare all'esame clinico, biptico e, a seconda del distretto, alla fibroscopia, e permette una migliore accuratezza nella valutazione dell'estensione di malattia nei piani profondi, nella identificazione della diffusione linfonodale, nella ricerca di metastasi a distanza o di tumori sincroni [Linee Guida Nazionali di riferimento SIRM].

Le metodiche d'indagine comunemente utilizzate per la definizione della estensione loco-regionale del tumore, sono la tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (mdc), la risonanza magnetica (RM) con mdc, l'ecografia del collo e, in casi selezionati, la tomografia a emissione di positroni (PET)-TC.

Di seguito sono delineate le caratteristiche e le indicazioni generali di queste metodiche. È importante sottolineare che, qualunque sia la metodica adottata, è essenziale che per la valutazione radiologica delle risposte, l'esame venga espletato impiegando la metodica standard: scansioni parallele al palato duro per il massiccio facciale e parallele al piano cordale per il collo identificate con la survey di base nelle due proiezioni ortogonali [si veda Percorsi diagnostico, terapeutico e assistenziali per tumori testa e collo – www.aiocc.it]

1.3.1 RM con mezzo di contrasto

La RM eseguita con bobine dedicate e con macchine ad alto campo (1.5 Tesla) è oggi da ritenersi l'esame di prima scelta nello studio dei tumori dell'orofaringe, cavo orale, rinofaringe, ipofaringe e nei tumori laringei, in particolare qualora vi sia il sospetto di invasione della cartilagine tiroidea.

Questa metodica fornisce maggiori informazioni sulle caratteristiche intrinseche del tumore, sulla reale estensione della malattia, sulla infiltrazione muscolare, sull'interessamento della midollare ossea (elevato valore predittivo negativo), sull'eventuale estensione al basicranio o endocranica e sulla diffusione perineurale. Alcune di queste caratteristiche definibili dalla RM possono modificare lo stadio clinico della malattia e il successivo comportamento terapeutico.

L'indagine ottimale dovrebbe comprendere acquisizioni estese dal basicranio sino allo stretto toracico superiore, con sezioni parallele al palato duro per il massiccio facciale e parallele al piano cordale per il collo, sempre con mezzo di contrasto (mdc). Le moderne apparecchiature consentono di completare in circa 20' un esame che preveda acquisizioni in 2 piani ortogonali utilizzando sequenze con immagini T1 e T2 pesate basali (identiche sezioni) a spessore di 3 mm e alta risoluzione (risoluzione nel piano di 0.5–0.6 mm) e l'utilizzo di sequenze volumetriche post-contrasto ricostruite nei 3 piani ortogonali con spessori tra 0.5 e 1 mm. Questi "standard" di esecuzione consentono una definizione ottimale dei parametri d'estensione; inoltre, per l'identificazione della lesione possono essere utilizzate sequenze T2 fat-sat, sequenze molto sensibili, ma poco specifiche, che sopprimendo il segnale del tessuto adiposo rendono evidente il tessuto patologico; tali sequenze, seppur poco utili nella definizione dell'estensione della malattia, mettono facilmente in evidenza tumori di piccole dimensioni e sono obbligatorie nello studio delle ghiandole salivari o nel sospetto di infiltrazione ossea.

Inoltre, nuove sequenze funzionali, soprattutto quelle in diffusione (DWI), si stanno rivelando utili sia nella stadiazione che nel follow-up, allo scopo di differenziare eventuale persistenza e/o recidiva locale di malattia da tessuto fibrotico/cicatriziale, nei pazienti sottoposti a trattamenti radianti. E' da ricordare che gli esami di follow-up vanno eseguiti con tecnica sovrapponibile a quella basale, in generale tutti i confronti dovrebbero essere sovrapponibili per tecnica a quella dell'esame precedente di riferimento [Vandecaveye V et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007, Vandecaveye et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012].

1.3.2 TC con mdc

La TC è particolarmente utile in caso di controindicazioni assolute alla esecuzione di RM (claustrofobia, presenza di pace-maker e/o protesi non compatibili), è utile in pazienti poco collaboranti, per varie motivazioni, tra le quali le condizioni cliniche e l'età avanzata, allo scopo di evitare artefatti da movimento che potrebbero inficiare la qualità diagnostica delle immagini RM. Essa inoltre presenta una migliore risoluzione spaziale finalizzata alla rilevazione di un eventuale interessamento osseo macroscopico con o meno interruzione della corticale (la RM è più sensibile alla iniziale infiltrazione ossea spesso limitata alla spongiosa, grazie al suo elevato potere di risoluzione di contrasto) e può essere utile nello studio dei tumori laringei glottici, grazie anche ai tempi brevi di esecuzione, che consentono lo studio dinamico in fonazione per valutare la fissità cordale.

Lo stato dell'arte prevede l'uso di apparecchiature spirali multidetettore che consentano l'acquisizione rapida e le ricostruzioni multiplanari in qualsiasi direzione dello spazio o in 3D. L'estensione dell'esame e l'angolazione delle sezioni ricostruite sarà analoga alla RM, ed è imprescindibile l'uso del mdc. Per l'indagine del collo, seni paranasali, cavità orale si prevede uno spessore effettivo di acquisizione tra 2 e 1.5 mm mentre, per il temporale, il basicranio e la laringe si può giungere a 0.5–0.6 mm di spessore effettivo.

1.3.3. PET-TC FDG

Negli ultimi anni l'esame PET è sempre più frequentemente associato alla TC senza mdc (PET-TC). Tuttavia, la difficoltà a fornire una definizione morfologica diagnostica con basso potere di risoluzione spaziale ed il rischio di falsi positivi, fa di questa metodica una tecnica poco utile per definire l'estensione locale di malattia, ma essenziale nella valutazione della malattia metastatica, nell'individuazione di neoplasie

a sede primitiva ignota (rileva un tumore occulto in un terzo dei casi), nell'individuazione di tumori sincroni e nell'escludere la presenza di malattia residua dopo chemio-radioterapia (valore predittivo negativo del 98% e specificità del 96%) se eseguita almeno dopo 8–12 settimane dalla fine delle cure [Ong et al, J Nucl Med 2008] dato l'elevato rischio di falsi positivi, particolarmente utile anche nei casi dubbi (RM e/o TC) per la discriminazione tra linfonodi patologici omolaterali o controlaterali al tumore primitivo.

Per i pazienti in cui la PET-TC dà risultati dubbi sul collo, è suggerita la ripetizione dell'esame dopo 4–6 settimane può identificare una quota di pazienti che possono evitare una chirurgia [Porceddu et al, Head Neck 2011].

Quesito:

In pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV con interessamento linfonodale secondario sottoposti a radio/radiochemioterapia definitive, la PET-TC con FDG effettuata non prima di 12 settimane dal termine del trattamento è la migliore modalità di valutazione della risposta?

La persistenza di malattia e la recidiva loco-regionale rappresentano nel complesso la modalità più frequente di fallimento terapeutico del carcinoma squamocellulare del testa collo localmente avanzato. La chirurgia di salvataggio rappresenta l'unica modalità potenzialmente curativa, ma è fattibile solo in un terzo dei casi [Goodwin WR, Laryngoscope 2000], è gravata da rilevante morbidità e, nel caso di fattori patologici sfavorevoli, il rischio di ulteriore recidiva supera il 50%. La valutazione della risposta a seguito di un trattamento radio/radiochemioterapico definitivo è pertanto di fondamentale importanza. Lo studio multicentrico randomizzato di fase 3 PET-NECK [Mehanna H, N Engl J Med 2016] è stato condotto per valutare la non-inferiorità di una strategia di sorveglianza basata sull'esito della PET-TC con FDG a 12 settimane dal termine del trattamento rispetto ad uno svuotamento laterocervicale pianificato in pazienti con interessamento linfonodale secondario non minimo (\geq N2). La gran parte dei 564 pazienti arruolati nei 37 centri partecipanti presentava una malattia linfonodale in stadio N2b (61%) ed avevano una malattia primitiva dell'orofaringe (85%). Ad un follow-up mediano di 36 mesi, la sopravvivenza globale a 2 anni del braccio basato sulla sorveglianza della PET-TC, il cui esito equivoco o positivo determinava quindi la necessità di uno svuotamento laterocervicale successivo, non era inferiore a quella del braccio di svuotamento pianificato (84.9%, 95% CI: 80.7-89.1 e 81.5%, 95% CI: 76.9-86.3, rispettivamente). Nel complesso, la valutazione della risposta basata sulla PET-TC con FDG effettuata a 12 settimane dal termine del trattamento consentiva di evitare uno svuotamento del collo nell'80% dei casi, oltre ad essere anche maggiormente cost-effective. Tenendo conto dei limiti dello studio (l'assenza di esame PET-TC basale pre-trattamento, utilizzo di scala di valutazione della PET-TC post-trattamento non standardizzata, mancata valutazione dei parametri semi-quantitativi SUV relati) e della quota maggioritaria di pazienti arruolati con malattia HPV-relata (75%), di cui è nota la lenta clearance linfonodale [Huang S, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012], una quota ancor maggiore di pazienti avrebbe potuto evitare la necessità di uno svuotamento del collo. Vale la pena sottolineare, a tal proposito, che un recente studio prospettico di fase 2 a singolo braccio [Van Den Wyngaert T, J Clin Oncol 2017] ha dimostrato l'importanza di utilizzare criteri di risposta standardizzati (criteri Hopkins) per ridurre al minimo il numero di esiti metabolici post-trattamento ritenuti "equivoci". In tali casi, particolarmente nella malattia HPV positiva, una strategia di osservazione con ripetizione di un ulteriore esame PET-TC a maggior distanza, potrebbe essere proponibile. Si conferma pertanto il limitato valore predittivo positivo (PPV) della PET-TC con FDG post-trattamento, come noto da una precedente metanalisi condotta su 51 studi e 2335 pazienti (PPV medio: 58.6%) [Gupta T, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011]. Per ovviare a tale limite intrinseco, l'integrazione di informazioni derivanti dalla valutazione clinica ed imaging morfologico è indispensabile.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV ed interessamento linfonodale, indipendentemente dallo status HPV, la valutazione della risposta ad un trattamento radio/radiochemioterapico concomitante dovrebbe comprendere l'esecuzione di un esame PET-TC con FDG effettuata a 12 settimane dal termine del trattamento stesso.	Positiva forte

1.3.4 Ecotomografia

Metodica molto importante per lo studio linfonodale, l'ecografia associa la valutazione morfologica (dimensioni e forma utilizzate anche nelle altre metodiche, ispessimento anomalo della corticale, presenza o meno di ilo adiposo) alla vascolarizzazione, valutata con il color-doppler (vascolarizzazione periferica e intralasionale anomala) e permette una facile conferma cito-istologica nei casi sospetti tramite ago aspirato o biopsia su eco guida.

Gli ultrasuoni rivestono un ruolo importante nella diagnostica delle tumefazioni delle ghiandole salivari che deve essere integrata comunque con studio RM nei casi di sospetta diffusione profonda o perineurale di malattia.

1.3.5 Altri esami

Per la stadiazione a distanza (polmone, fegato ed osso), le indagini da effettuare dipenderanno soprattutto dallo stadio di malattia. In linea generale, per malattie in stadio iniziale (I e II) in pazienti non fumatori, si potrà impiegare una diagnostica più essenziale, mentre per gli stadi localmente avanzati (III e IV) e per neoplasie a più elevato rischio di metastatizzazione a distanza (per esempio rinofaringe ed ipofaringe), la stadiazione sistemica può essere effettuata con una TC total body con mdc e scintigrafia ossea oppure con PET-TC FDG.

Nei pazienti etilisti è utile una valutazione ecografica dell'addome per escludere una malattia a livello epatico (neoplastica e non) che, in presenza di alterazione di indici ematochimici specifici, potrebbe condizionare l'aderenza al trattamento radiante o radiochemioterapico.

Nei tumori rinofaringei e nei carcinomi indifferenziati in generale, la PET sostituisce il complesso di esami di stadiazione. In pazienti considerati a forte rischio di presentare tumori multipli sincroni (abitudini voluttuarie, carcinoma dell'ipofaringe) è opportuno eseguire una panendoscopia delle vie aereo-digestive superiori con accertamento biptico delle eventuali lesioni sospette riscontrate.

L'impiego della luce NBI (Narrow Band Imaging) abbinata all'endoscopia aumenta la sensibilità e la specificità di quest'ultima nell'analisi delle mucose del distretto otorinolaringoiatrico (ORL). La NBI, illuminando in modo particolareggiato la vascolarizzazione superficiale della mucosa delle vie aeree superiori, è in grado di rilevare alterazioni neoplastiche non visibili con l'illuminazione endoscopica standard. È impiegata oggi soprattutto nella stadiazione e nel follow-up dei tumori laringei, ma può essere utilizzata per tutto il distretto ORL [Cosway et al, Head Neck 2016, Garofolo et al, Ann Otol Rhinol Laryngol 2015, Piazza et al, Eur Arch Otorhinolaryngol 2016].

Inoltre, tutti i pazienti candidati ad un trattamento chemio-radioterapico dovrebbero eseguire, prima di iniziare alcune valutazioni basali che includono esami ematici di profilo nutrizionale ed eventuale valutazione del medico nutrizionista, ortopantomografia e valutazione odontostomatologica in previsione

della radioterapia, esame audiometrico nei pazienti che siano a rischio di tossicità uditiva (per utilizzo alte dosi cisplatino, per sedi irradiate o per fattori di rischio preesistenti), studio del campo visivo nei pazienti con tumore etmoido-nasale; eco-color doppler dei vasi del collo nei pazienti anziani, studio della deglutizione con tecniche appropriate, visita foniatrica in casi selezionati (tumori della laringe e ipofaringe in stadio avanzato o pazienti che presentino segni o sintomi di disfagia) e spirometria con accurata valutazione pneumologica e conseguente terapia appropriata (in pazienti con diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva a rischio di sviluppare polmoniti ab ingestis durante la radioterapia). L'effettuazione di questionari di qualità di vita (da valutarsi possibilmente anche longitudinalmente e nel follow-up) può consentire di completare il quadro informativo relativo allo stato del paziente, può raffinare le indicazioni prognostiche e richiedere ulteriori approfondimenti diagnostici sulla base dei problemi riportati [Greco A et al, Support Care Cancer 2015].

I pazienti dovrebbero inoltre essere inquadrati dal punto di vista psicologico e sociale (presenza di caregiver, condizioni economiche) al fine di focalizzare precocemente eventuali criticità che potrebbero creare difficoltà nella gestione degli effetti collaterali acuti e cronici del trattamento proposto [si veda anche Percorsi diagnostico, terapeutici e assistenziali per tumori testa e collo - www.aiocc.it].

1.4 Fattori predittivi di risposta e tossicità

I fattori predittivi di risposta al trattamento fino a questo momento noti non sono numerosi. L'eziologia virale, sia l'HPV per i carcinomi dell'orofaringe che il livello plasmatico di EBV per il carcinoma rinofaringeo EBV correlato, sono oggi riconosciuti come fattori prognostici. Il ruolo prognostico favorevole di HPV sembra essere mantenuto anche nella malattia recidivata o metastatica seppure con evidenze minori [Fakhry C et al, J Clin Oncol 2014, Gillison et al, Clin Adv Hematol Oncol 2010].

Ultimamente è stato descritto il ruolo prognostico dello stato mutazionale di TP53 sia sul tumore primitivo che sui margini di resezione, in pazienti sottoposti a chirurgia. Infatti non solo l'assenza di una mutazione del gene costituisce un fattore prognostico favorevole, ma anche il tipo di mutazione (funzionale vs non funzionale) può condizionare la prognosi, essendo le mutazioni cosiddette "disruptive", associate a peggior prognosi [Poeta et al, N Engl J Med 2007].

L'iperespressione del recettore del fattore di crescita epidermoidale (EGFR) è considerata quale fattore predittivo negativo di risposta alla radioterapia a frazionamento convenzionale, mentre invece la stessa sembra essere predittiva di buona risposta ai trattamenti a frazionamento alterato, come dimostrato in diversi report clinici [Bentzen et al, J Clin Oncol. 2005; Ang et al, Cancer Res 2002]. Per una revisione sul ruolo prognostico e predittivo di EGFR vedi [Bossi et al, Oncotarget 2016].

I pazienti fumatori presentano un più elevato profilo di tossicità acuta se il fumo concomita in fase di cura, ma anche una riduzione delle probabilità di cura e un aumento di comorbidità [Gillison et al, J Clin Oncol 2012]. Un basso indice di massa corporea (BMI) così come performance status (PS) sub ottimale iniziale hanno dimostrato essere fattori predittivi negativi anche in neoplasie HPV positive. La positività per stato HPV è fattore predittivo per aumentato rischio di mucosite indotta da radioterapia e maggiore necessità di terapia antalgica, anche dopo correzione per altri fattori di rischio [Vatca M et al, Oral Oncol 2014, Alfieri S et al, Head Neck 2016].

1.5 Trattamento radicale (Stadi iniziali-T1-T2, N0)

In generale negli stadi iniziali (cT1 e cT2 selezionati, cN0) dei tumori cervico-facciali è possibile ricorrere sia alla chirurgia che alla radioterapia, con risultati sovrapponibili per alcune sottosezioni come la laringe glottica. Recentemente sono stati presentati e pubblicati i dati dello studio ORATOR [Nichols AC et al, Lancet Oncol 2019], uno studio di fase II su 68 pazienti con carcinoma dell'orofaringe T1-2, N1-2 (≤ 4 cm) arruolati in Canada e Australia e randomizzati a ricevere radioterapia da sola (o associata a chemioterapia se N1-2) oppure chirurgia trans-orale sul tumore primitivo associata a dissezione del collo. L'obiettivo primario dello studio era il mantenimento della capacità deglutitoria a un anno misurata secondo l'MD Anderson Dysphagia Inventory score, considerando clinicamente significativo un incremento di 10 punti nello score a

favore del braccio della chirurgia. Lo studio ha mostrato un incremento dello score medio nel braccio della radioterapia rispetto al braccio di chirurgia (86.9 versus 80.1), seppur non clinicamente significativo. Gli autori concludono che nei pazienti con carcinoma dell'orofaringe in stadio iniziale entrambe le metodiche di trattamento dovrebbero essere discusse e condivise. Fa eccezione a questo il carcinoma rinofaringeo, il cui approccio è primariamente non chirurgico (radioterapico o chemio-radioterapico).

La dose totale nei trattamenti radioterapici con intento radicale è 66–72 Gy con frazionamento convenzionale (1.8–2 Gy al giorno per 5 giorni a settimana), oppure, dove indicato e nei centri che la possiedono, può essere proposto un trattamento brachiterapico per indicazioni molto selezionate.

I tumori della testa e del collo sono stati oggetto di molti studi riguardanti la radiosensibilità intrinseca e l'ipossia, ma le ricadute nella pratica clinica corrente sono state nel complesso finora modeste. Il fattore ripopolamento cellulare durante radioterapia (strettamente connesso all'iperespressione tissutale di EGFR) [Perri et al. Future Sci 2018; Pedicini et al. Radiat Oncol. 2012] sembra condizionare la probabilità di ricaduta maggiormente negli stadi iniziali, anche se tuttavia, le pause in radioterapia sono sempre assai critiche ad ogni stadio di malattia.

Per la bibliografia di questo paragrafo si faccia riferimento ai testi citati in particolare il testo n. 3.

1.6 Combinazioni di terapia medica e radioterapia (Stadi localmente avanzati)

Per gli stadi III e IV l'opzione chirurgica è da preferire soprattutto nelle forme del cavo orale. Tuttavia negli anni, allo scopo di aumentare l'efficacia della radioterapia in termini di controllo locale e di sopravvivenza, sono stati realizzati numerosi studi per verificare l'efficacia della associazione fra radioterapia e chemioterapia.

Chemio-radioterapia

I risultati pubblicati fino ad ora hanno permesso di definire saldamente il ruolo dell'integrazione radio-chemioterapica nei carcinomi squamosi localmente avanzati.

Si sottolinea che prolungare il periodo di somministrazione della radioterapia per sospensioni durante il ciclo di trattamento o ritardarne l'inizio pregiudica l'efficacia, riducendo quindi la probabilità di controllo locale [Duncan et al, Radiother Oncol 1996, Robertson et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998, Murphy et al, J Clin Oncol 2016].

Nei carcinomi dei seni paranasali e delle ghiandole salivari le esperienze raccolte sono scarse; per essi, infatti, l'integrazione radio-chemioterapica è da considerarsi sperimentale in quanto frutto di estrapolazione da forme originanti dai distretti più frequentemente colpiti.

Quesito:

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato non candidabili a chirurgia, è appropriato il trattamento chemio-radioterapico concomitante come trattamento di prima intenzione?

Nei tumori squamosi in stadio localmente avanzato, l'integrazione di radioterapia (RT) e chemioterapia (CT) è stata testata, nei confronti della RT esclusiva, in numerosi studi clinici di fase III.

I risultati di 93 studi (17.346 pazienti) sono confluiti nella metanalisi su dati individuali del MACH-NC. I migliori risultati, come evidenziato fin dalla prima pubblicazione della meta-analisi e dai successivi aggiornamenti [Pignon JP et al, Radiother Oncol 2009, Blanchard et al, Radiother Oncol 2011], sono stati ottenuti con il trattamento chemioradioterapico concomitante, indipendentemente dal tipo di frazionamento radioterapico utilizzato, con un significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza globale (+6.5% a 5 anni).

Quando l'analisi era limitata ai regimi contenenti platino, il vantaggio di sopravvivenza globale era maggiore (+9.5% a 5 anni) con un HR=0.74 per il platino concomitante in monoterapia e HR=0.75 per la combinazione di platino+5FU. Tale vantaggio in sopravvivenza globale si confermava in tutte le sottosezioni del distretto testa-collo (e si dimostrava tale anche per l'integrazione postoperatoria nei tumori ad alto rischio).

I regimi di chemioterapia platinum-based utilizzati nei vari studi erano molto differenti in relazione al composto di platino utilizzato (cisplatino vs carboplatino), al numero di cicli somministrati in concomitanza alla radioterapia, all'eventuale combinazione con altri farmaci (fluorouracile vs altri) e alla schedula di trattamento adottata (giornaliera, settimanale, trisettimanale).

Le linee guida internazionali riconoscono il cisplatino trisettimanale ad alte dosi (100 mg/mq) per 3 cicli il principale trattamento di riferimento durante la radioterapia eseguita a frazionamento standard.

Ovviamente, l'uso concomitante delle due metodiche è gravato da una maggiore tossicità acuta e cronica. La chemioterapia concomitante aumenta l'incidenza delle mucositi e delle radiodermiti di grado elevato (che occorrono in circa la metà dei pazienti trattati) e che, com'è noto, possono compromettere la continuità del trattamento radiante, mettendo a rischio l'efficacia della cura. Inoltre andrà considerata anche la tossicità sistemica acuta e tardiva della chemioterapia che, nel caso di trattamento con cisplatino ad alte dosi, è principalmente rappresentata dalla tossicità gastrointestinale, renale, neurologica ed ematologica.

A questo proposito, una conferenza di consenso multidisciplinare AIOCC-AIRO-AIOM ha elaborato delle raccomandazioni condivise per la prevenzione e la gestione degli eventi avversi dei trattamenti integrati chemioradioterapici con indicazioni e suggerimenti riguardo la terapia di supporto più appropriata [De Sanctis et al, Crit Rev Oncol Hematol 2016, Mirabile et al, Crit Rev Oncol Hematol 2016, Schindler et al, Crit Rev Oncol Hematol 2015, Pessi et al, Tumori 2015, Mirabile et al, Crit Rev Oncol Hematol 2015, Russi et al, Crit Rev Oncol Hematol 2015 Buglione et al, Crit Rev Oncol Hematol 2016].

Per tali motivi questa efficace e complessa modalità di trattamento concomitante deve essere eseguita in centri con esperienza [Boero et al J Clin Oncol 2016] e deve essere destinata a pazienti con un buon performance status (ECOG PS 0-1), in assenza di comorbidità di rilievo.

Riguardo l'età, sempre la metanalisi del MACH-NC rileva una progressiva riduzione dell'efficacia del trattamento concomitante chemioradioterapico con l'avanzare dell'età, con il vantaggio di sopravvivenza rispetto alla radioterapia da sola che praticamente si annulla sopra i 70 anni. Oggi sappiamo che l'età anagrafica non è un criterio assoluto per non proporre al paziente con più di 70 anni un trattamento chemioradioterapico concomitante, ma dovrà essere posta particolare attenzione alla selezione dei pazienti da avviare a tale modalità intensiva di trattamento considerando molteplici aspetti legati alle eventuali comorbidità e alle cause competitive di morte [Bahig et al, Oral Oncol 2015].

Le evidenze disponibili riguardo l'utilità del trattamento concomitante negli altri distretti (es nei carcinomi dei seni paranasali e delle ghiandole salivari) sono scarse e di modesto significato; pertanto in queste sottosezioni l'integrazione radio-chemioterapica non può essere considerata il trattamento standard

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	L'associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia dovrebbe essere considerata un'opzione standard nei carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente avanzato, limitatamente a pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni.	Positiva forte

Quesito:

Nei pazienti con tumore in stadi localmente avanzati candidabili a trattamento chemioradioterapico concomitante e fit per cisplatino concomitante, la schedula settimanale è equivalente a quella trisettimanale?

Il trattamento chemioterapico con cisplatino ad alte dosi trisettimanale rappresenta il trattamento standard riconosciuto da tutte le linee guida per il trattamento combinato sia curativo sia postoperatorio. Tenuto conto, però, dei noti limiti di maneggevolezza nel suo utilizzo legati soprattutto alla gestione delle tossicità in corso anche di radioterapia, sono state valutate possibili alternative tra le quali variazioni della schedula del cisplatino. La schedula settimanale di cisplatino è stata adottata, nella pratica clinica, in diverse istituzioni nonostante bassi livelli di evidenza ottenuti in particolare nel setting curativo con tre studi di fase II prospettici ed uno studio retrospettivo, pubblicati tra il 1996 ed il 2011 che hanno documentato la fattibilità dello schema e la sua maggior efficacia rispetto alla radioterapia esclusiva e da uno studio di fase III randomizzato, condotto in ambiente asiatico e su neoplasie rinofaringee che ha randomizzato dal settembre 1997 al novembre 1999, 350 pazienti a cisplatino 40 mg/mq in associazione a radioterapia alla dose totale di 66 Gy in 33 frazioni rispetto alla radioterapia da sola (con medesimo frazionamento e dose totale) con obiettivo primario la sopravvivenza libera da progressione, peraltro non raggiunto [Chan et al, J Natl Cancer Inst 2005]. Nel 2012 è stato pubblicato uno studio di fase III randomizzato su pazienti affetti da carcinoma squamoso del cavo orale operato e con presenza di fattori di rischio di ricaduta. Lo studio prevedeva di arruolare 371 pazienti a fronte dei 55 effettivamente riportati nella pubblicazione per cui il suo potere statistico non appare sufficiente [Tsan D-L et al, Radiat Oncol. 2012]. Nel 2014 un trial randomizzato di fase II/III è stato avviato in Giappone (JCOG 1008) per valutare se nel setting di neoplasie squamose localmente avanzate del distretto cervico facciale operate ed ad alto rischio di ricaduta, il cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/mq concomitante a radioterapia fino ad una dose totale di 66 Gy in 33 frazioni, fosse non inferiore al trattamento standard rappresentato da cisplatino 100 mg/mq ogni 21 gg per 3 cicli concomitante a radioterapia (66 Gy in 33 frazioni). Lo studio è iniziato nell'ottobre 2012 con un accrual complessivo di 260 pazienti previsto in 5 anni. Nella fase II si prevedeva di arruolare 66 pazienti con obiettivo primario la valutazione della percentuale di pazienti che ha terminato il trattamento, mentre l'obiettivo della fase III dello studio era la sopravvivenza globale su tutti i 260 pazienti (p 0.05 in una coda in relazione al disegno di non inferiorità). Tra gli obiettivi secondari la sopravvivenza libera da recidiva, la sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale e gli eventi avversi. Lo studio non è stato ancora pubblicato e si resta in attesa dei suoi risultati per ulteriori considerazioni [Kunieda F et al, Jpn J Clin Oncol. 2014]. Un altro studio indiano di fase III randomizzato di non inferiorità pubblicato nel 2018, è stato condotto in pazienti affetti da carcinoma squamoso localmente avanzato del distretto cervico facciale trattati con chemioradioterapia concomitante sia nel setting postoperatorio ad alto rischio di ricaduta sia nel setting curativo (7% dei pazienti). La radioterapia postoperatoria consisteva in 66 Gy in 33 frazioni, mentre la radioterapia curativa prevedeva di somministrare 70 Gy in 35 frazioni. Tra il 2013 ed il 2017, sono stati arruolati 300 pazienti di cui 150 trattati con cisplatino 100 mg/mq trisettimanale concomitante a radioterapia e 150 pazienti con cisplatino settimanale alla dose di 30 mg/mq/settimana. I pazienti venivano stratificati per T, N e per intento della terapia. Obiettivo primario era la non inferiorità della schedula settimanale in termini di controllo loco regionale. Obiettivi secondari erano rappresentati da sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale, tossicità, qualità di vita, compliance al trattamento e risposte obiettive. Lo studio deve essere considerato negativo in quanto la schedula trisettimanale è risultata superiore alla schedula settimanale in termini di controllo locoregionale (HR1.76, 95%CI 1.11-2.29,p 0.014) con un trend sfavorevole della schedula settimanale rispetto alla trisettimanale in termini di sopravvivenza libera da progressione ed sopravvivenza globale. La schedula trisettimanale è risultata gravata da un peggior profilo di tossicità acute, ma simili tossicità croniche e simile

compliance complessiva al trattamento [Noronha V et al, J Clin Oncol 2018]. Questo è ad oggi lo studio con il maggior numero di pazienti arruolati disponibile per cui dobbiamo concludere che il cisplatino 30 mg/mq/settimana concomitante a radioterapia debba essere considerato un'opzione sub ottimale. Da sottolineare che questi risultati appaiono, peraltro, generalizzabili solo al setting postoperatorio ed a pazienti con primitivo del cavo orale che rappresentavano la maggior parte della popolazione arruolata (circa il 93% dei pazienti totali).

Ulteriori dati sulla schedula settimanale quale alternativa al cisplatino trisettimanale concomitante alla radioterapia provengono dagli studi nella sede rinofaringea: uno studio multicentrico randomizzato di fase II ha riguardato tumori del rinofaringe in stadio II-IVB in ambiente asiatico. Sono stati arruolati 109 pazienti randomizzati tra un trattamento con cisplatino 100 mg/mq trisettimanale e radioterapia IMRT alla dose di 70 Gy in 35 frazioni ed un trattamento settimanale con cisplatino 40 mg/mq per 7 somministrazioni durante la RT seguiti da trattamento adiuvante con cisplatino e 5 Fluorouracile per tre cicli. La sopravvivenza libera da progressione a 3 anni (obiettivo primario dello studio) non è risultata significativamente diversa tra i due bracci di trattamento (64.9% vs. 63.8%; HR 0.912, 95% CI, 0.68–1.22, $p = 0.074$). Il trattamento settimanale è risultato simile al trattamento trisettimanale in termini di compliance, tossicità di grado elevato, risposte obiettive e sopravvivenza globale a 3 anni (90.8% vs. 91.0%, HR 0.935, 95% CI, 0.33–2.67, $p = 0.900$) con un profilo più favorevole di qualità di vita. [Lee JY et al, Radiother Oncol 2016].

Seppur non ancora pubblicato in estenso riteniamo meritevoli di menzione i dati preliminari di uno studio di fase III di non inferiorità (510 pazienti con carcinoma del rinofaringe in stadio IIB-IVB) presentato ad ASCO nel 2017 che ha confrontato due cicli di cisplatino ad alte dosi con la schedula settimanale a 40 mg/mq per sei somministrazioni [Liang HU et al., J Clin Oncol. 2017]. Anche in questo caso i risultati preliminari di efficacia non hanno rilevato differenze significative in termini di controllo locoregionale tra le due schedule di trattamento a fronte di una tossicità superiore per la schedula settimanale rispetto a quella trisettimanale, con dose cumulativa di cisplatino lievemente superiore (240 vs 200 mg totali ricevuti).

Anche in questo studio il follow-up non è adeguato per una corretta interpretazione dei risultati in termini di sopravvivenza globale. Sono in corso almeno 2 studi randomizzati prospettici nel setting curativo e nel setting postoperatorio.

Almeno ulteriori 6 studi retrospettivi hanno confrontato le due schedule riportando sempre efficacia simile e risultati non univoci sulla tossicità

Almeno 5 reviews sono state condotte sull'argomento tra cui una review sistematica pubblicata a febbraio 2019 [Szturz P et al, Front Oncol 2019] che conferma la non superiorità della schedula settimanale di cisplatino rispetto alla schedula trisettimanale, tranne che in associazione a frazionamenti alterati di radioterapia. Idealmente ogni proposta di trattamento dovrebbe essere discussa in ambito multidisciplinare, tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente, della malattia, dell'expertise di ogni singolo centro come anche della logistica [Szturz P et al, Front Oncol 2019], tenendo conto che la schedula trisettimanale nei pazienti fit a cisplatino concomitante sarebbe da preferire alla schedula settimanale (verosimile tossicità non inferiore, maggiore dose cumulativa di cisplatino somministrata).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato candidabile a trattamento chemioradioterapico concomitante come trattamento di prima intenzione e fit per utilizzo di cisplatino concomitante alla radioterapia, la schedula settimanale di cisplatino non dovrebbe essere utilizzata come alternativa alla schedula trisettimanale	Negativa debole

Quesito:

In pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV-M0 candidabili ad un trattamento radio-chemioterapico concomitante, quale modalità di frazionamento della dose radiante è la migliore in termini di efficacia?

L'utilizzo di radioterapia a frazionamento alterato, rispetto alla radioterapia a frazionamento convenzionale, è una nota possibile strategia d'intensificazione terapeutica. Il suo potenziale impatto sulla sopravvivenza globale in pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato è stato analizzato da una meta-analisi di dati individuali di pazienti (MARCH meta-analisi) [Bourhis J, Lancet 2006]. Nel suo ultimo aggiornamento [Lacas B, Lancet Oncol 2017], comprensivo di 11.423 pazienti arruolati in 33 studi randomizzati, ad un follow-up mediano di 7.9 anni, viene dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale a 5 anni a favore di radioterapia a frazionamento alterato (HR 0.94; 95% CI: 0.90-0.98, $p=0.0033$) con una differenza assoluta di 3.1%. Viene inoltre evidenziato che tale efficacia è dimostrata solo per il gruppo di pazienti trattati con iperfrazionamento (HR 0.83, 95 CI: 0.74-0.92) con una differenza assoluta a 5 anni di 8.1% rispetto al frazionamento convenzionale. Pertanto, in un contesto di radioterapia esclusiva, l'iperfrazionamento dovrebbe essere considerata la modalità preferibile. La MARCH meta-analisi conferma inoltre che radioterapia esclusiva a frazionamento alterato è inferiore all'associazione concomitante di chemioterapia e radioterapia a frazionamento convenzionale in termini di sopravvivenza globale (HR 1.22; 95% CI: 1.05-1.42, $p=0.0098$), con una differenza assoluta a 5 anni di 5.8%. Pertanto, è noto che ogni tipo di modalità di frazionamento alterato non compensa la mancanza della chemioterapia concomitante [Gupta T, Head Neck 2015]. D'altro canto, la MACH-NC meta-analisi [Pignon JP, Radiother Oncol 2009] dimostra che il beneficio sulla sopravvivenza globale derivante dalla chemioterapia concomitante non differisce significativamente ($p=0.14$) tra il gruppo di studi randomizzati che utilizzavano radioterapia a frazionamento convenzionale (HR: 0.83; 95% CI: 0.78-0.88) o alterato (HR: 0.73; 95% CI: 0.65-0.82). L'associazione di iperfrazionamento e chemioterapia concomitante è ritenuta poco praticabile nella pratica clinica italiana, sia per l'elevato rischio di tossicità severa acuta e tardiva che per motivi logistici. Alcuni gruppi cooperativi internazionali utilizzano, in associazione a chemioterapia, schedule di trattamento radioterapico moderatamente accelerate (70 Gy in 6 settimane): il gruppo RTOG mediante un regime di boost concomitante [Nguyen-Tan PC et al, J Clin Onco 2014; Gillison ML et al, Lancet 2019], il gruppo Dahanca mediante un regime basato su 6 giorni di trattamento a settimana [Overgaard J, Lancet 2003]. Altri gruppi cooperativi utilizzano invece schedule di trattamento a frazionamento convenzionale (70 Gy in 35 frazioni in 7 settimane) [Mehanna H, Lancet 2019; Tao Y, J Clin Oncol 2018].

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV-M0, schedule di radioterapia a frazionamento alterato possono essere prese in considerazione quando associate a chemioterapia in alternativa ad un frazionamento convenzionale (70 Gy in 35 frazioni in 7 settimane) che va considerato di riferimento	Positiva debole

Quesito:

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo candidati a trattamento radioterapico in associazione o meno a chemioterapia l'utilizzo della tecnica IMRT consente un miglior risparmio degli organi critici rispetto alle tecniche convenzionali (2D e 3DCRT)?

XEROSTOMIA

Diversi studi randomizzati e controllati sono stati condotti per confrontare l'incidenza della xerostomia tra pazienti trattati con tecniche di radioterapia convenzionale, come 2DRT e 3DCRT, e pazienti trattati con IMRT. L'obiettivo principale dello studio multicentrico randomizzato di fase 3 PARSPORT [Nutting, et al Lancet Oncol 2011] era valutare gli effetti collaterali tardivi della radioterapia osservando la proporzione di pazienti con xerostomia maggiore o uguale al grado 2. Sono stati reclutati 94 pazienti con carcinoma a cellule squamose di orofaringe ed ipofaringe, randomizzati a ricevere radioterapia convenzionale o IMRT con risparmio della parotide. Dopo un follow-up di 24 mesi non vi erano differenze significative nel controllo loco-regionale e nella sopravvivenza globale. L'utilizzo dell'IMRT è stata invece in grado di ridurre significativamente la dose media alla ghiandola parotide controlaterale. A 12 mesi e 24 mesi questo ha comportato una significativa minore incidenza di xerostomia di grado maggiore o uguale a 2 secondo la scala SOMA-LENT nel gruppo IMRT (38% vs 74%, $p=0.0027$), con una riduzione assoluta del 54% a 24 mesi (29% vs 83%, $p<0.0001$). Questi risultati non sono stati influenzati dalla sede primitiva del tumore, dal setting radicale rispetto a quello postoperatorio, dallo stadio della malattia o dall'uso della chemioterapia neoadiuvante. Pur non essendo obiettivi primari dello studio sono inoltre state riportati tassi di fatigue e migliore QoL a favore dell'IMRT rispetto alla 3DCRT. Gupta et al. [Gupta et al, Radiother Oncol 2012] hanno condotto uno studio simile su 60 pazienti, di cui 28 trattati con 3DCRT e 32 con IMRT. L'endpoint primario era l'incidenza di tossicità acuta salivare di grado 2 o maggiore. La percentuale di pazienti con xerostomia acuta RTOG di grado maggiore o uguale a 2 era significativamente inferiore dopo IMRT rispetto a 3DCRT. E' stata anche valutata la xerostomia tardiva fino a 36 mesi dopo il trattamento. Ad ogni punto temporale vi era una percentuale significativamente inferiore di pazienti con xerostomia di grado ≥ 2 dopo IMRT rispetto alla 3DCRT. In un altro studio randomizzato Pow et al. [Pow et al, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006] hanno confrontato la radioterapia 2DRT con l'IMRT in pazienti con tumori del rinofaringe. L'outcome primario era la variazione del flusso salivare sotto stimolo a 12 mesi dal termine del trattamento. Gli autori hanno riportato un flusso salivare sotto stimolo medio significativamente migliore nei 24 pazienti trattati con IMRT rispetto ai 21 pazienti trattati con 2DRT. In uno studio prospettico non randomizzato condotto su pazienti con carcinoma dell'orofaringe Braam et al. [Braam et al, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006] hanno rilevato una dose media alle ghiandole parotidiche significativamente inferiore nel gruppo dei 30 pazienti trattati con IMRT rispetto ai 26 trattati con tecniche convenzionali di radioterapia (CRT). Infine Ghosh-Laskar et al. [Ghosh-Laskar et al, Head Neck 2016] hanno condotto uno studio comparativo su 59 pazienti affetti da HNC, pubblicato nel 2016. Hanno valutato l'incidenza di xerostomia acuta di grado ≥ 2 otto settimane dopo la radioterapia con risparmio della parotide. Le parotidi omolaterali e controlaterali hanno ricevuto una dose significativamente inferiore nel braccio IMRT rispetto al braccio 3DCRT. Anche al follow-up di 2 e 5 anni, la percentuale di pazienti con xerostomia dopo IMRT si manteneva significativamente inferiore. In sintesi, tutti questi studi hanno concluso che l'IMRT riduce in modo significativo la dose alla ghiandola parotide controlaterale, riduce le complicanze del flusso parotideo e si traduce in una minore xerostomia rispetto alle tecniche convenzionali.

MUCOSITE

Nello studio randomizzato controllato di Gupta et al. menzionato sopra gli autori hanno rilevato una differenza significativa nel grado di mucosite acuta G2-G3 tra 3DCRT e IMRT in un gruppo di 60 pazienti. Inoltre Vergeer et al. [Vergeer et al, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009] hanno condotto uno studio retrospettivo non randomizzato, eseguito su dati raccolti in modo prospettico, per confrontare la mucosite

tra IMRT (91 pazienti) e 3DCRT, (150 pazienti). Gli autori hanno trovato una differenza significativa nel grado di mucosite acuta a favore dell'IMRT a 3, 4, 5 e 12 settimane dopo il trattamento.

DISFAGIA

Scarse evidenze esistono al momento riguardo alla riduzione del grado di disfagia utilizzando l'IMRT rispetto alle tecniche di radioterapia convenzionale. Risultati di piccoli studi retrospettivi o prospettici non randomizzati dimostrano che il risparmio dei muscoli costrittori faringei può portare a migliori risultati funzionali. La domanda rimane se il risparmio dei muscoli costrittori faringei ha un effetto clinicamente rilevante. Per rispondere a questa domanda, è stato istituito uno studio randomizzato controllato che ha terminato l'arruolamento dei pazienti ad Aprile 2018 e i cui risultati sono attesi (ISRCTN25458988) [Petkar et al, BMC Cancer 2016].

In conclusione, anche se per alcuni effetti collaterali il beneficio dell'IMRT non può essere facilmente dimostrato, la maggior parte degli studi mostra una riduzione della tossicità quando si utilizza l'IMRT. Per tale motivo, l'IMRT dovrebbe essere utilizzata in tutti i pazienti con tumore della testa-collo, al fine di cercare di ridurre gli effetti collaterali.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo candidati a trattamento radioterapico in associazione o meno a chemioterapia la tecnica IMRT dovrebbe sempre essere utilizzata come opzione terapeutica di prima intenzione anche al fine di ridurre gli effetti collaterali rispetto alle tecniche convenzionali (2D e 3DCRT).	Positiva forte

Per quanto riguarda il trattamento radiante a frazionamento convenzionale, i pazienti con età superiore ai 70 anni, generalmente poco rappresentati negli studi clinici, risultano avere una sopravvivenza inferiore soprattutto con i trattamenti combinati e manifestano tossicità acute maggiori rispetto ai pazienti più giovani soprattutto funzionali [Pignon et al, Eur J Cancer 1996, Moye et al, Oncologist 2015, Kish et al, J Clin Oncol 2015, Maggiore et al, Geriatric Oncol 2013, Chang et al, Asia Pac J Clin Oncol. 2015]. Ci sono però dati prevalentemente retrospettivi che ci suggeriscono che se i pazienti di età superiore a 70 anni sono ben selezionati e sono ben supportati riescono a completare il trattamento e ad avere sopravvivenze simili ai pazienti più giovani [Maggiore et al, Geriatric Oncol 2013, Chang et al, Asia Pac J Clin Oncol 2015]. Recentemente una meta-analisi (includente cinque studi di fase III con oltre 2000 pazienti) e uno studio di coorte del SEER condotto su più di 1000 pazienti sono arrivati a risultati simili su una popolazione di pazienti di età superiore a 65 anni mostrando una identica sopravvivenza globale della radioterapia in associazione a cetuximab rispetto alla sola radioterapia; in particolare nello studio del SEER si è rilevato anche un aumento delle tossicità in termini di ospedalizzazione ed un aumento dei costi complessivi di cetuximab e radioterapia anche rispetto all'associazione con cisplatino [Zhao et al, Crit Rev Oncol Hematol 2019; Saraswathula et al, JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019]. Quindi nei pazienti anziani potenzialmente candidati a trattamenti combinati con controindicazioni al cisplatino o non fit per trattamenti combinati stessi la radioterapia in associazione a cetuximab non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla sola radioterapia.

Farmaci biologici

Al momento i farmaci biologici disponibili nel trattamento delle neoplasie squamose del distretto cervico facciale sono il cetuximab, anticorpo monoclonale anti EGFR ed, in senso lato, l'immunoterapico nivolumab (anticorpo anti PD1) la cui indicazione è discussa nel capitolo dedicato ai trattamenti medici palliativi.

La raccomandazione all'impiego di cetuximab in associazione a radioterapia come opzione di trattamento non chirurgico con finalità curativa poggia sui dati di uno studio clinico randomizzato di fase III [Bonner et al, N Engl J Med 2006 e Lancet Oncol 2010] che ha valutato l'impiego del cetuximab in concomitanza alla radioterapia (sia standard che a frazionamenti non convenzionali) confrontata con la radioterapia esclusiva. I pazienti arruolati furono 424 e vennero successivamente randomizzati in due bracci bilanciati per caratteristiche. Lo studio ha mostrato una maggiore efficacia della combinazione cetuximab/radioterapia in termini di controllo locoregionale a 3 anni (47 vs 34%, $P<0.01$) e di sopravvivenza globale a 5 anni (46% vs 36%: $P=0.02$). Il vantaggio era indipendente dallo stadio (III vs IV), dalle sedi di malattia (i tumori del cavo orale non erano inclusi) pur essendovi un trend a favore dell'orofaringe rispetto a laringe e ipofaringe, dalla performance status (0-1 vs 2). Con l'eccezione di rash acneiforme e reazioni infusionali, le tossicità non differivano significativamente tra i due bracci. È interessante notare come i pazienti che sviluppavano un rash cutaneo di grado elevato (G2-4 vs G0-1) beneficiavano maggiormente del trattamento combinato. L'analisi retrospettiva e non pianificata dello status di p16 nei pazienti con neoplasia dell'orofaringe ha mostrato un potenziale beneficio di cetuximab associato a radioterapia nei casi HPV positivi rispetto ai casi HPV negativi [Rosenthal et al, J Clin Oncol 2016]. Sono state invece sollevate perplessità circa l'utilizzo della combinazione di radioterapia e cetuximab in pazienti di età superiore a 65 anni data l'assenza di beneficio di sopravvivenza derivante dall'analisi di sottogruppi [vedi quesito GRADE dedicato, Capitolo 3]. Altra analisi per sottogruppi di questo studio, sempre retrospettiva e non pianificata, riguarda i 168 pazienti affetti da carcinoma della laringe ed ipofaringe che erano candidabili a preservazione d'organo [Bonner J et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016]. In questa sottoanalisi, la preservazione laringea è risultata potenzialmente in favore di cetuximab (HR 0.57) sebbene non emerga una differenza statisticamente significativa in paragone alla radioterapia esclusiva anche in virtù del piccolo numero di pazienti analizzati. Vista l'assenza della chemioterapia nel braccio di controllo, l'indicazione data da questo studio e dai suoi aggiornamenti è quella di utilizzare il cetuximab in combinazione alla radioterapia nei pazienti non candidabili a chemioterapia, per età, performance status e tossicità concomitanti. Confronti indiretti e metodologicamente non appropriati hanno suggerito un profilo di tossicità più favorevole della combinazione cetuximab e radioterapia rispetto a quello della combinazione contenente chemioterapia. Tale dato non ha trovato pieno riscontro in successive osservazioni.

Quesito:

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato e fit per chemioradioterapia concomitante con cisplatino, il cetuximab può essere utilizzato come alternativa al cisplatino?

Possiamo rispondere a questo quesito, limitatamente ai tumori orofaringei HPV positivi, in quanto sono stati recentemente pubblicati due studi clinici randomizzati su questo argomento.

Nel gennaio 2019 è stato pubblicato lo studio De.ESCALaTE [Mehanna et al, Lancet 2019] che ha valutato la tossicità acuta G3-G5 di cisplatino concomitante a radioterapia rispetto a cetuximab concomitante a radioterapia in pazienti con neoplasia dell'orofaringe HPV positiva in stadio III-IVA sec TNM VII ed. e a buona prognosi [Ang et al, NEJM 2010]. Da novembre 2012 a ottobre 2016, 334 pazienti sono stati randomizzati tra radioterapia IMRT (70 Gy in 35 frazioni) concomitante a 3 cicli di cisplatino 100 mg/mq trisettimanale oppure concomitante a cetuximab secondo la schedula standard (400 mg/mq dose carico, seguite da dosi di 250 mg/mq settimanale). Obiettivo primario era la tossicità acuta e tardiva G3-G5 a 24 mesi. Il follow-up mediano è stato di 25.9 mesi.

Lo studio ha mostrato tossicità G3-G5 sovrapponibili nei due bracci. E' stato riportato un numero superiore di eventi avversi seri nel braccio con cisplatino, soprattutto per ricoveri dovuti a nausea e vomito, ma di

contro, è stata riportata una maggior mortalità post trattamento nel braccio con cetuximab. Sebbene lo studio non fosse disegnato per questo, è emersa una differenza in termini di sopravvivenza globale a 2 anni in favore del braccio con cisplatino (97.5% versus 89.4%, HR 5.0; CI 1.7-14.7; p 0.007). Analoga differenza sempre in favore del cisplatino è stata rilevata in termini di ricadute, sia loco-regionali che a distanza, a 2 anni. Sono state, inoltre, condotte due analisi post hoc. Nella prima è stata valutata la sopravvivenza a 2 anni su 276 pazienti in stadio I-II e su 58 pazienti in stadio III secondo la nuova stadiazione TNM VIII ed., rilevando in entrambi i casi una superiorità del braccio contenente cisplatino. Nella seconda è stata valutata la sopravvivenza a 2 anni nei 304 pazienti con malattia positiva sia per p16 che per HPV-DNA, confermando anche in questo caso una superiorità del braccio contenente cisplatino (97.2% versus 89.7%). Non sono, infine, state rilevate differenze in termini di disfagia rilevata con il questionario MIDADI.

Sempre nell'ultimo anno [Gillison et al, Lancet. 2019] il gruppo RTOG, ha pubblicato i risultati definitivi dello studio RTOG 1016, studio di fase III di non inferiorità tra cetuximab e radioterapia rispetto a cisplatino trisettimanale e radioterapia. La popolazione esaminata comprendeva pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe HPV positivi in stadio III-IV secondo la classificazione TNM VII ed. Tra giugno 2011 e luglio 2014 849 pazienti sono stati stratificati per T, N, ECOG PS e fumo (maggiore o minore di 10 packs/years) e randomizzati tra radioterapia (70 Gy in 35 frazioni, IMRT accelerata in 6 settimane) concomitante a 2 cicli di cisplatino 100 mg/mq giorni 1 e 22 o cetuximab secondo la schedula standard (400 mg/mq dose carico, seguite da dosi di 250 mg/mq settimanale). L'obiettivo primario di non inferiorità era la sopravvivenza globale. Il follow up mediano è stato di 4.5 anni. Lo studio si è dimostrato negativo in quanto il braccio con il cetuximab non è risultato non inferiore in termini di sopravvivenza rispetto al cisplatino (HR 1.45; distribuzione ad una coda 95%, con limite alto del CI 1.94; p 0.5056). La sopravvivenza stimata a 5 anni è risultata a favore del braccio con cisplatino (84.6% versus 77.9%). A favore del cisplatino anche la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza libera da ricadute loco regionali, senza differenze significative in termini di ricadute a distanza e di tossicità. Peculiarità di questo studio è di aver incluso tutti i pazienti HPV positivi, non solo quelli a buona prognosi come nello studio precedente.

In base a quanto appena detto dobbiamo concludere che nei pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe HPV positivi che possano essere candidati a cisplatino, il cetuximab non rappresenta un'alternativa terapeutica equivalente.

Parlando invece di tutte le altre sottosedi e dell'orofaringe HPV negativo, i dati a disposizione si riferiscono a casistiche retrospettive e ad uno studio di fase II randomizzato, interrotto precocemente, che valutava pazienti affetti da carcinoma squamoso in stadio III-IV trattati con cisplatino settimanale 40 mg/mq concomitante a radioterapia (70 Gy in 35 frazioni) rispetto a cetuximab con la schedula convenzionale concomitante a radioterapia con medesima dose e frazionamento. Obiettivo primario era la tossicità e la compliance. Dal 2011 al 2014 sono stati arruolati 70 pazienti, lo studio è stato poi interrotto per tossicità legata soprattutto alle reazioni infusionali ed alla tossicità in campo di radioterapia nel braccio con cetuximab, mostrando peraltro un trend in sopravvivenza e controllo locale a favore del braccio con il cisplatino [Magrini et al, J Clin Oncol 2016].

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'orofaringe HPV positivo e fit per chemioradioterapia concomitante con cisplatino, il cetuximab non dovrebbe essere utilizzato come alternativa al cisplatino come opzione terapeutica di prima intenzione.	Positiva forte

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato HPV negativo fit per chemioradioterapia concomitante con cisplatino, il cetuximab non dovrebbe utilizzato come alternativa al cisplatino come opzione terapeutica di prima intenzione.	Positiva forte

Non vi sono dati sul confronto tra cetuximab e cisplatino concomitanti a radioterapia nel setting postoperatorio.

Altri farmaci biologici sono stati testati senza indicazione al loro utilizzo sia nel setting curativo che postoperatorio [Siu et al, JAMA Oncol 2016, Mesia et al, Lancet Oncol 2015, Giralt et al, Lancet Oncol 2015, Burtness et al, JAMA Oncol 2019, Harrington et al, J Clin Oncol 2015].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	L'associazione concomitante di chemioterapia a base di cisplatino e radioterapia (anche a frazionamenti non convenzionali) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per il trattamento dei carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente avanzato (III e IVA-B), per pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni.	Positiva forte
A	Quando la RT è la modalità di trattamento esclusiva, per pazienti che non possono essere candidati a trattamento concomitante con CT o cetuximab, una schedula iperfrazionata dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Positiva forte

1.7 Trattamento adiuvante

Radioterapia postoperatoria

La radioterapia postoperatoria, dopo intervento chirurgico radicale, ha dimostrato, rispetto a confronti storici, di ridurre significativamente il rischio di recidiva locale.

I fattori di rischio maggiormente riconosciuti per recidiva locale sono i margini di resezioni positive o "close" (definiti come inferiori a 5 mm), l'estensione extracapsulare delle localizzazioni linfonodali e l'interessamento linfonodale multiplo (rischio maggiore). Nella sottosede laringea il margine "close" può essere considerato quello inferiore al mm, mentre per i tumori del cavo orale il margine "close" non sembra influenzare la prognosi in caso di malattia locale limitata e in assenza di localizzazioni linfonodali [Barry et

al, Head Neck 2015]. Uno studio retrospettivo su un'ampia casistica di carcinomi del cavo orale ha proposto di porre a 3 mm il limite per la definizione di "close" [Nason et al, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009]. Altri fattori di rischio meno rilevanti ma potenzialmente importanti sono lo stadio pT3-pT4 (escluso il pT3N0 della laringe glottica), l'infiltrazione perineurale, l'invasione linfo vascolare, il coinvolgimento del IV e V livello linfonodale per cavo orale ed orofaringe (rischio minore). Nei carcinomi del cavo orale fin dal 1993 alcuni autori avevano dimostrato che la profondità di infiltrazione della lingua peggiorava la prognosi [Howaldt et al, J Craniomaxillofac Surg 1993]. Il concetto è stato successivamente ribadito [Hubert Low et al, Head Neck 2015, Ebrahimi et al, JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014] ed ora anche ufficialmente inserito nell'VIII edizione del TNM con modifica dello stadio di T sulla base della profondità di infiltrazione. Il peggioramento della prognosi sembrerebbe più legato ad un aumento della percentuale di ricadute linfonodali che di recidive locali. In presenza di fattori di rischio maggiori e minori è sempre indicata la RT postoperatoria [Rosenthal et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	Ai fini del controllo locale della malattia, la radioterapia postoperatoria dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con fattori di rischio patologici.	Positiva forte

**opinione espressa dal panel per assenza di studi con adeguato livello di qualità*

Quesito:

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo operati e candidati a trattamento adiuvante radioterapico (in associazione o meno a chemioterapia), l'avvio del trattamento radioterapico entro sei settimane dall'intervento migliora il controllo loco-regionale e la sopravvivenza globale rispetto all'avvio del trattamento oltre le sei settimane?

Diversi studi osservazionali di coorte si sono occupati di valutare l'impatto del ritardo nell'inizio della radioterapia adiuvante dopo chirurgia. Gli studi con campione più numeroso hanno preso in considerazione pazienti inseriti nel National Cancer Database americano. Lo studio pubblicato da Ho nel 2018 [Ho et al, Cancer 2018] ha valutato in 15.064 pazienti l'effetto complessivo di tutti i possibili ritardi (dalla diagnosi alla chirurgia, dalla chirurgia al trattamento adiuvante e dall'inizio al termine della radioterapia). L'intervallo postoperatorio prolungato ($p < 0,001$) e la durata globale del trattamento radiante ($p < 0,001$) sono stati identificati come predittori indipendenti di outcomes di sopravvivenza peggiori. L'aumento dell'intervallo postoperatorio non ha influenzato la mortalità fino a 40 giorni dopo l'intervento, ma ogni giorno di ritardo compreso tra i 40 e i 70 giorni aumenta il rischio di mortalità. Riguardo la durata globale del trattamento radiante, la mortalità aumenta progressivamente con ogni giorno aggiuntivo di ritardo, con un plateau a 55 giorni. Graboyes EM et al. [Graboyes et al, Cancer 2017] si sono concentrati esclusivamente sull'impatto del ritardo nell'inizio della radioterapia adiuvante (PORT). Sono stati valutati 41.291 pazienti. Lo studio ha dimostrato come l'avvio della PORT > 6 settimane dopo l'intervento è associato a diminuzione della OS mentre un inizio precoce prima della 5 settimana non era associato a beneficio di sopravvivenza rispetto all'inizio della PORT tra 5 e 6 settimana. Il ritardo oltre le 7 settimane è risultato associato a decrementi di sopravvivenza piccoli e progressivi. Uno studio simile pubblicato sempre nel 2018 [Harris et al, JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018] è stato condotto su una coorte di 25.216 pazienti. Gli autori hanno riportato una OS mediana di 10,5 anni per pazienti con TS-RT (intervallo di tempo dalla chirurgia all'inizio della radioterapia) di 42 giorni o inferiore, 8,2 anni per pazienti con TS-RT da 43 a 49 giorni e 6,5 anni per

pazienti con un TS-RT uguale o superiore ai 50 giorni. L'analisi multivariata non ha rilevato un aumento significativo della mortalità tra TS-RT inferiore o uguale a 42 giorni e TS-RT da 43 a 49 giorni. Gli autori pertanto concludono che un ritardo TS-RT di 50 giorni o più è associato ad una sopravvivenza globale peggiore.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo operato, candidati a trattamento radioterapico in associazione o meno a chemioterapia nella fase adiuvante, l'avvio del trattamento radioterapico dovrebbe essere effettuato entro sei settimane dall'intervento poiché migliora la sopravvivenza globale	Positiva forte

Chemio-radioterapia post-operatoria

Quesito:

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto cervico-cefalico operato quando è raccomandata la chemioradioterapia post-operatoria a scopo adiuvante?

Il ruolo della chemioterapia concomitante alla radioterapia è stato valutato anche in pazienti operati con malattia in stadio localmente avanzato (stadi III o IV-M0 secondo TNM VII ed.).

Dei 3 studi di fase III completati, 2 europei e uno americano, solo due sono stati fino ad ora pubblicati.

Nei due studi pubblicati, uno europeo (studio EORTC 22931) [Bernier J et al N Engl J Med 2004] e uno americano (studio RTOG 9501) [Cooper JS et al, N Engl J Med 2004], è stata utilizzata una monochemioterapia con cisplatino (100 mg/mq x 3 cicli ogni 21 giorni) concomitante al trattamento radiante a frazionamento standard (60-66Gy/30-33fr). Si tratta in entrambi i casi di studi di superiorità che avevano come braccio di controllo la radioterapia esclusiva.

Lo studio europeo (334 pazienti) aveva come obiettivo primario la sopravvivenza libera da progressione. Ad un follow-up mediano di 60 mesi, questa è risultata significativamente a favore del trattamento concomitante chemioradioterapico (HR 0.75, 95%CI 0.56-0.99; P=0.04) così come il controllo loco-regionale (P=0.007) e la OS (HR 0.70, 95%CI 0.52- 0.95; P=0.02).

Lo studio americano (459 pazienti) aveva come obiettivo primario il controllo locoregionale. La prima pubblicazione del 2004, con follow-up mediano di 45.9 mesi, aveva dimostrato un significativo vantaggio per il trattamento concomitante sul controllo loco-regionale (HR= 0.61; 95%CI 0.41-0.91; P=0.01) e sulla sopravvivenza libera da ripresa di malattia (DFS, HR 0.78; 95%CI 0.61- 0.99; P=0.04) senza differenze in sopravvivenza globale (P=0.19). L'aggiornamento dei risultati dopo follow-up di 9.4 anni [Cooper et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012] ha confermato il beneficio sul controllo loco-regionale (p=0.02) e sulla sopravvivenza libera da ripresa di malattia (p=0.05) limitatamente al sottogruppo di pazienti ad alto rischio (margini di resezione positivi e/o con diffusione extranodale) e un trend favorevole in sopravvivenza globale (p=0.07).

La compliance al trattamento chemioterapico concomitante con cisplatino è stata subottimale in entrambi gli studi a causa delle importanti tossicità acute correlate al trattamento stesso.

Anche l'analisi combinata dei due studi EORTC e RTOG condotta subito dopo la loro prima pubblicazione [Bernier et al, Head and Neck 2005] aveva evidenziato come il beneficio del trattamento combinato fosse

limitato ai pazienti ad alto rischio di ricaduta locoregionale, cioè quelli con margini di resezione positivi (nello studio Europeo venivano considerati tali anche i margini close < 5 mm) e/o con estensione extranodale.

Lo studio tedesco di fase III ARO 96-3 [Fietkau et al, Proc Am Soc Clin Oncol 2006], disponibile solo sotto forma di abstract, utilizzava la combinazione cisplatino/5-fluorouracile per 2 cicli (1° e 5° settimana di radioterapia). 440 pazienti ad alto rischio (margini positivi, diffusione extranodale o multiple metastasi linfonodali in numero ≥ 3) ha dimostrato un significativo vantaggio in sopravvivenza libera da progressione di malattia a 5 anni (50 vs. 62%, $P = 0.023$) per il trattamento concomitante rispetto alla radioterapia da sola. La sopravvivenza a 5 anni è risultata paragonabile (49 vs. 58%).

Sebbene le due diverse schedule di trattamento chemioterapico concomitante testate negli studi di fase III, cisplatino in monoterapia 100 mg/mq, giorni 1,22,43 e l'associazione tra cisplatino 20 mg/mq giorni 1-5 e 29-33 e 5-fluorouracile 600 mg/mq giorni 1-5 e 29-33, siano opzioni ugualmente valide, l'uso del solo cisplatino, al momento, è più consolidato.

La dose totale di radioterapia varia secondo le aree considerate: 54-60 Gy sulle aree a basso rischio e 60-66 Gy sulle aree ad alto rischio e sul residuo tumorale microscopico (R1), 66-70 Gy in caso di residuo macroscopico (R2).

Poiché anche il trattamento concomitante post-chirurgico è gravato da importanti eventi avversi, è necessario selezionare accuratamente i pazienti da avviare al trattamento di combinazione (condizioni generali, comorbidità etc).

Il trattamento chemioradioterapico concomitante è oggi considerato il trattamento post-operatorio standard in pazienti con margini positivi e/o estensione extranodale e con buon performance status.

Dal momento che anche gli studi condotti nel setting adiuvante i pazienti di età superiore ai 70 anni erano sottorappresentati, non si può esprimere un giudizio riguardo l'utilità del trattamento chemio-radioterapico concomitante postoperatorio nei pazienti anziani.

Recentemente sono stati pubblicati i dati del National Cancer Data Base su oltre 7000 pazienti con neoplasia del distretto testa e collo (tranne orofaringe) operati e trattati con terapia adiuvante [Zumsteg ZS et al, Ann Oncol 2019].

All'analisi multivariata un numero di linfonodi positivi al collo ≥ 6 era associato con un incremento della mortalità ed anche ad un incremento statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale nei pazienti trattati con chemio-radioterapia postoperatoria rispetto alla radioterapia da sola indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio noti.

Pertanto l'associazione della chemioterapia alla radioterapia postoperatoria dovrebbe essere attentamente valutata anche nei pazienti con buon performance status e numero di linfonodi positivi al collo ≥ 6 .

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Il trattamento chemioradioterapico concomitante dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti operati, con margini positivi e/o estensione extranodale, e con buon performance status.	Positiva forte

Chemioterapia di induzione

Riguardo al ruolo della chemioterapia di induzione, somministrata cioè prima del trattamento locoregionale, la metanalisi del MACH-NC ha rivelato solo un trend a favore di questo trattamento senza però raggiungere la significatività statistica. Seppure la più recente metanalisi del MACH-NC focalizzata sulla chemioterapia di induzione (5 studi randomizzati, 1772 pazienti) ha confermato la superiorità di TPF rispetto a PF [Blanchard et al, J Clin Oncol 2013], la chemioterapia di induzione non può essere considerata parte integrante del trattamento standard delle neoplasie in stadio localmente avanzato [Benasso et al, Oral Oncol

2013, Budach et al, *Radiother Oncol* 2016]. In effetti, l'utilizzo della chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia o da cetuximab e radioterapia versus il solo trattamento chemio-radioterapico concomitante ad oggi ha dimostrato risultati negativi [Hitt et al, *Ann Oncol* 2014, Haddad et al, *Lancet Oncol* 2013, Cohen et al, *J Clin Oncol* 2014], eccetto che in uno studio italiano limitato a neoplasie non resecabili, recentemente pubblicato [Ghi et al, *Ann Oncol* 2017] dove è stato mostrato un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale.

Un nuovo studio del gruppo francese (GORTEC 2007.02) riservato a casi con malattia linfonodale N2b/c-N3 non ha mostrato un vantaggio della chemioterapia di induzione a fronte di un'elevata quota di pazienti che ha abbandonato lo studio per tossicità (anche morti tossiche) nella fase di induzione [Geoffrois et al, *J Clin Oncol* 2018]. La chemioterapia di induzione quindi ad oggi ha un ruolo chiaramente definito solo nella preservazione d'organo dei tumori ipofaringei e laringei (vedi quesito PICO e quesito GRADE dedicato Capitolo 3; per la determinazione della forza della raccomandazione lo studio di Geoffrois et al. non è stato oggetto della valutazione).

Certeza delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	<p>Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV (escluse le sottosedie laringe e ipofaringe) la chemioterapia di induzione con schema TPF rispetto alla chemio-radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione</p> <p>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della chemioterapia di induzione nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV escluse le sottosedie laringe e ipofaringe)" sono state analizzate secondo metodologia GRADE.</p>	Negativa debole

Quesito: Nei pazienti con tumori ipofaringeo-laringei in stadio III-IV candidati a chirurgia demolitiva la chemioterapia di induzione con schema TPF seguito da radioterapia rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?

Uno studio di fase III pubblicato dal *Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* nel 1991 ha confrontato in termini di superiorità su 332 pazienti con carcinoma della laringe stadio III-IV la chemioterapia di induzione PF per tre cicli seguita da radioterapia con la chirurgia demolitiva seguita da radioterapia. Dopo un follow-up mediano di 33 mesi la sopravvivenza stimata a 2 anni è stata del 68% in entrambi i gruppi di trattamento. Tuttavia nel braccio sperimentale che consentiva la preservazione d'organo si registrava la necessità di ricorrere nel 36% dei casi a laringectomia di salvataggio a causa di recidiva locale. Si osservava infatti un lieve incremento delle recidive locali e una minor incidenza di malattia a distanza nel braccio della chemioterapia [Wolf et al, *N Engl J Med* 1991]. Un'analisi successiva dei risultati dello studio consentiva di identificare le caratteristiche cliniche associate ad un esito favorevole dell'approccio conservativo: ca sovraglottico, corda mobile, nessun coinvolgimento massivo cartilagineo [Spaulding, *J Clin Oncol* 1994].

Uno studio di fase III condotto in ambito EORTC pubblicato da Lefebvre et al. nel 1996 con disegno di non inferiorità condotto su pazienti con carcinoma squamoso del seno piriforme (194 pazienti inclusi nell'analisi finale) ha confrontato la chirurgia demolitiva seguita da radioterapia con la chemioterapia di induzione con schema PF seguita da radioterapia esclusiva nei pazienti responsivi all'induzione. I pazienti non responsivi alla chemioterapia d'induzione venivano invece avviati alla laringectomia totale seguita da radioterapia. L'obiettivo primario era la sopravvivenza globale. Lo studio ha dimostrato un'equivalenza dei due trattamenti in termini di sopravvivenza mediana e di OS a 3 anni con un tasso di preservazione della

funzionalità laringea del 45% a 5 anni e del 35% a 3 anni nel braccio della chemioterapia di induzione [Lefebvre et al, J Natl Cancer Inst 1996]. L'aggiornamento dei risultati con un follow-up di dieci anni ha confermato l'equivalenza dei risultati tra le due modalità di trattamento in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione [Lefebvre et al, Ann Oncol 2012].

Un successivo studio pubblicato da Forastiere et al. nel 2003 (studio RTOG 91.11) ha confrontato la chemioterapia di induzione secondo schema PF con la chemio-radioterapia concomitante e la radioterapia esclusiva in 518 pazienti con carcinoma della laringe localmente avanzato con l'obiettivo primario di dimostrare una superiorità in termini di preservazione d'organo. Ad un follow-up mediano di 3.8 anni la proporzione dei pazienti con preservazione della laringe nei tre bracci di trattamento è stata 75% per l'induzione versus 88% per la chemio-radioterapia versus 70% per la sola radioterapia con un miglior tasso di controllo loco-regionale di malattia nel braccio di chemio-radioterapia concomitante (78%). Anche in questo studio la sopravvivenza globale non è risultata significativamente diversa nei tre i gruppi di trattamento [Forastiere et al, N Engl J Med 2003]. Nel 2013 un aggiornamento di questo studio ad un follow-up di dieci anni ha confermato l'equivalenza dei risultati tra i due bracci di trattamento (chemioterapia di induzione seguito da radioterapia versus chemio-radioterapia concomitante) in termini di laryngectomy free survival ed in termini di sopravvivenza globale [Forastiere et al, J Clin Oncol 2013]. Tuttavia a 10 anni vi è stata una perdita dell'11,5 % di OS nel braccio di chemioradioterapia concomitante che rende doverosa una riflessione circa le tossicità tardive indotte dai trattamenti concomitanti che potrebbero essere alla base dell'eccesso di mortalità nel braccio concomitante [Haddad et al, Ann Oncol 2018]. Una interpretazione numerica dei risultati dello studio di Forastiere è stata recentemente proposta [Licitra et al, J Clin Oncol 2018]. Pur considerando che le tecniche radioterapiche utilizzate negli studi sono ormai obsolete, è noto che la tossicità chemioradiante risulta essere particolarmente impattante nelle neoplasie laringee ed ipofaringee rispetto alle altre sottosedi del distretto cervicofacciale. Infatti le alte dosi di radioterapia necessarie non possono risparmiare l'organo interessato e i tessuti immediatamente adiacenti per non rischiare un mancato controllo locale.

Uno studio di fase III sempre condotto in ambito EORTC (24954) pubblicato da Lefebvre et al. nel 2009 con disegno di non inferiorità condotto su 450 pazienti con carcinoma squamoso della laringe e dell'ipofaringe operabili (T2-T4 e/o N0-N2) ha confrontato il trattamento sequenziale (chemioterapia di induzione secondo schema PF per quattro cicli seguiti da radioterapia esclusiva) con la chemio-radioterapia alternante (chemioterapia secondo schema PF per quattro cicli alternati a radioterapia nelle settimane di intervallo) dimostrando risultati simili in termini di efficacia, di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da laringectomia e anche in termini di effetti collaterali acuti e tardivi [Lefebvre et al, J Natl Cancer Inst 2009]. L'aggiornamento di questo studio a un follow-up di dieci anni ha confermato l'equivalenza dei risultati in termini di preservazione della funzionalità laringea (obiettivo primario) e sopravvivenza globale (18,7% e 33,6% nel braccio di trattamento sequenziale versus 18,3% e 31,6% nel braccio di trattamento alternante) con un trend a favore del trattamento alternante in termini di preservazione d'organo e di funzionalità d'organo. Lo studio ha comunque una definizione restrittiva di preservazione d'organo [Henriques De Figueiredo et al, Eur J Cancer 2016].

Un ulteriore studio di fase III (GORTEC 2000-01) pubblicato da Pointreau et al. nel 2009 ha confrontato la chemioterapia di induzione con TPF per tre cicli rispetto a PF per tre cicli in pazienti con tumore ipofaringo-laringeo candidati a laringectomia totale a cui seguiva radioterapia ± chemioterapia nei pazienti responsivi all'induzione oppure chirurgia e radioterapia ± chemioterapia nei pazienti non responsivi all'induzione. L'obiettivo primario dello studio era il tasso di preservazione della laringe a 3 anni che è risultato essere del 70,3% nei pazienti trattati con TPF rispetto al 57,5% nei pazienti trattati con PF (P=0.03) con un vantaggio statisticamente significativo di TPF rispetto a PF anche in termini di risposte obiettive globali e complete [Pointreau et al, J Natl Cancer Inst 2009]. E' stato pubblicato nel 2015 un aggiornamento di questo studio a un follow-up mediano di circa 8 anni. Il tasso di preservazione della laringe è stato rispettivamente del 74% nel braccio dei pazienti trattati con TPF versus il 58% nel braccio dei pazienti trattati con PF a 5 anni e del 70% nel braccio dei pazienti trattati con TPF versus il 46% nel braccio dei pazienti trattati con PF a 10 anni, con un miglioramento anche nella sopravvivenza libera da disfunzione laringea. Non vi sono stati vantaggi di TPF rispetto a PF in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e controllo loco-regionale [Janoray et al, J Natl Cancer Inst 2015].

Un'analisi per sottogruppi non pianificata condotta nell'ambito dello studio di fase III TAX 324 pubblicata

da Posner et al. nel 2009 su 166 pazienti con carcinoma dell'ipofaringe-laringe localmente avanzato inclusi nello studio ha mostrato come la chemioterapia di induzione secondo schema TPF seguita da chemio-radioterapia concomitante con carboplatino settimanale rispetto alla chemioterapia di induzione secondo schema PF seguita dallo stesso trattamento concomitante migliora la sopravvivenza globale (mediana 59 mesi versus 24 mesi), la sopravvivenza libera da progressione (mediana 21 mesi versus 11 mesi) e, nei 123 pazienti operabili, migliora la sopravvivenza libera da laringectomia a tre anni (52% versus 32%) e la PFS senza tuttavia una differenza statisticamente significativa riguardo la sopravvivenza globale [Posner et al, Ann Oncol 2009].

Uno studio di fase II randomizzato che includeva pazienti con carcinomi laringei e ipofaringei (TREMPIN trial) pubblicato da Lefebvre et al. nel 2013 ha confrontato la chemioterapia di induzione secondo schema TPF per tre cicli seguita da chemio-radioterapia concomitante o radioterapia e cetuximab nei pazienti responsivi all'induzione. I pazienti non responsivi a TPF venivano sottoposti a chirurgia e uscivano dallo studio. Lo studio ha arruolato 153 pazienti (solo 116 dopo l'induzione sono stati randomizzati ed analizzati) senza mostrare differenze significative tra i due bracci di trattamento con chemio-radioterapia e bio-radioterapia in termini di preservazione laringea a tre mesi e di sopravvivenza globale a 18 mesi (92% versus 89%) [Lefebvre et al, J Clin Oncol 2013]. Inoltre a ad una mediana di FUP di 36 mesi si nota una perdita del 10% del controllo locale nei pazienti trattati con cetuximab e RT. Si tratta comunque di uno studio di fase II, seppur randomizzato, e privo di un braccio di controllo standard.

Nel 2018 infine sono stati pubblicati i dati dello studio DeLOS, uno studio di fase II tedesco su 173 pazienti con carcinoma squamoso della laringe e dell'ipofaringe stadio III-IV candidati a laringectomia totale randomizzati a chemioterapia di induzione con TPF seguita da radioterapia nei pazienti responsivi oppure chemio-bioterapia di induzione con TPF e cetuximab seguita da radioterapia e cetuximab nei pazienti responsivi. I pazienti non responsivi venivano sottoposti a chirurgia e uscivano dallo studio. Anche questo studio non ha evidenziato nessun vantaggio dell'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia di induzione con TPF sia nell'obiettivo primario dello studio, la sopravvivenza libera da laringectomia a 24 mesi, né in sopravvivenza globale. Da segnalare che dopo l'incidenza di 4 morti tossiche nei primi 64 pazienti arruolati nello studio nel braccio TPF, lo studio è stato emendato omettendo il 5-Fluorouracile nella chemioterapia di induzione [Dietz et al, Ann Oncol 2018].

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti con tumori laringei o ipofaringei in stadio localmente avanzato operabile candidati a <i>laringectomia totale</i> la chemioterapia di induzione con TPF seguita da radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione ai fini della conservazione della funzione d'organo in alternativa alla terapia chirurgica demolitiva	Positiva forte

1.8 Ritrattamenti con radioterapia e chemo-radioterapia

Nei tumori della testa e del collo non è raro il riscontro di mancato controllo locale (persistenza o recidiva) senza metastasi a distanza, oppure l'insorgenza di una seconda neoplasia nello stesso distretto. In questi casi, se non esistono possibilità di recupero chirurgico oppure dopo una chirurgia di salvataggio, se la recidiva locale rappresenta l'unica limitata sede di neoplasia, si può porre l'indicazione alla re-irradiazione in una zona già trattata a dosi elevate [Vargo et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018, Ward et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018, Caudell et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018].

La re-irradiazione può avere scopo "palliativo" (controllo di un sintomo come il dolore o il sanguinamento) oppure scopo "curativo". Storicamente la reirradiazione nei tumori della testa e collo era associata ad una morbidità importante sia acuta che tardiva e solo ad un controllo marginale della malattia. Con la diffusione

in questi ultimi anni di tecniche moderne di radioterapia come l'intensità modulata (IMRT) e la terapia modulata con archi (VMAT) oggi si riesce ad ottenere un migliore indice terapeutico con risultati incoraggianti che però appartengono a singole istituzioni. I migliori risultati sono stati ottenuti in caso di: pazienti con caratteristiche favorevoli (buon performance status, giovani, con poche/nessuna comorbidità), recidiva con caratteristiche favorevoli (assenza di disfunzione d'organo, sede rinofaringea, stadio iniziale, lesioni di piccole dimensioni, secondo tumore, istopatologia ghiandolare) caratteristiche del trattamento (dose di radioterapia erogata nella re-irradiazione >46 Gy, tecnica complessa) e lungo intervallo libero di malattia (almeno 6 mesi/1 anno). In particolare vi sono evidenze che indicano come arruolabili i pazienti con assenza di comorbidità e disfunzioni d'organo di rilievo e con intervallo di tempo uguale o superiore ai 24 mesi rispetto alla prima irradiazione (sopravvivenza media di 15 mesi rispetto ai 6.5 dei pazienti ricaduti prima dell'anno) [Tanvertyanov et al, J Clin Oncol 2009, De Crevoisier et al, J Clin Oncol 1998, Sulman et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009, McDonald et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011, Janot et al, J Clin Oncol 2008, Spencer et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, Tortochaux et al, Radiother Oncol 2011]. Recentemente sono stati pubblicati tre lavori frutto della collaborazione di nove Centri americani (Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative) che hanno rivisto più di 400 pazienti con recidiva locale da neoplasia del distretto testa e collo sottoposti a re-irradiazione. Ward et al. hanno identificato tre gruppi a diversa prognosi. I pazienti appartenenti alla classe 3 non sono i pazienti ideali per un ri-trattamento chemio-radioterapico (tempo alla ricaduta inferiore a 2 anni, presenza di disfunzione d'organo) e hanno una sopravvivenza globale a due anni solo del 16.8% versus il 61.9% della classe I.

Sono state sperimentate diverse modalità di re-irradiazione: schemi con iperfrazionamento per ridurre la probabilità di danni tardivi, associazioni con chemioterapia, utilizzo di brachiterapia o di radioterapia stereotassica, se la sede e le dimensioni della malattia lo consentono. Sempre il gruppo MIRI [Caudell et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018] ha dato indicazioni anche per quanto riguarda il volume, la dose e il frazionamento. In sintesi: l'irradiazione nodale elettiva non sembra ridurre la ricaduta né migliorare la sopravvivenza. Nel setting definitivo devono essere utilizzate dosi > 66 Gy, nel postoperatorio dosi fra 50 e 66 Gy e l'iperfrazionamento non sembrerebbe associato ad un miglioramento in controllo locale e sopravvivenza globale. Il terzo lavoro di Vargo et al. confronta due metodi moderni di irradiazione: IMRT versus radioterapia stereotassica: in entrambi i casi il trattamento sembra avere un profilo più favorevole in termini di tossicità rispetto al passato, per quanto riguarda i risultati oncologici le neoplasie di dimensioni >25 cc si sono però giovate maggiormente della IMRT.

Gli unici due studi randomizzati di fase III (GORTEC 98-03 e RTOG 96-10) che hanno confrontato il trattamento di re-irradiazione con chemioterapia concomitante sono stati chiusi prematuramente per scarso arruolamento e non è pertanto possibile trarre alcuna conclusione [Spencer et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, Tortochaux et al, Radiother Oncol 2011].

Esiste solo un altro studio randomizzato di fase III, peraltro limitato a pazienti radicalmente operati dopo recidiva di malattia [Janot et al, J Clin Oncol 2008] che ha dimostrato che nei pazienti re-irradiati (almeno 45 Gy), l'aggiunta della chemioterapia (idrossiurea + 5-fluorouracile) alla re-irradiazione ha apportato un significativo aumento della sopravvivenza libera da progressione, senza tuttavia impattare sulla sopravvivenza globale, a costo tuttavia di un prevedibile aumento di tossicità acuta e tardiva. Si tratta comunque di uno studio non dimensionato per dimostrare una differenza di sopravvivenza; un elemento confondente è che in questo studio il 25% dei pazienti destinati a sola chirurgia ha successivamente eseguito un ritrattamento con radioterapia e chemioterapia a seguito dell'ulteriore recidiva di malattia.

Su queste basi, al momento, non si può dare alcuna specifica indicazione al ritrattamento con chemio in aggiunta a radioterapia che rimane un'opzione sperimentale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	Nelle neoplasie recidivate non più suscettibili di chirurgia il ritrattamento con radioterapia può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti selezionati per grado di PS, con intervallo libero da recidiva di almeno sei mesi rispetto al precedente trattamento radiante, assenza di esiti indotti dal precedente trattamento e confinato alle aree di malattia, con particolare attenzione al risparmio degli organi a rischio	Positiva debole

**opinione espressa dal panel*

1.9 Trattamento palliativo

In situazioni non più suscettibili di trattamento avente finalità curativa, la terapia medica, la radioterapia ed eventualmente la chirurgia (riservata a tumori selezionati con storia naturale lunga come il carcinoma adenoideo cistico) [Jang et al, Laryngoscope 2013], possono essere utilizzate con l'unico scopo di ottenere una palliazione dei sintomi. Trattandosi in ogni caso di trattamenti potenzialmente tossici, il loro impiego deve essere ben valutato in relazione alle condizioni generali del paziente.

Radioterapia

In particolari condizioni può essere indicato prescrivere un trattamento radioterapico con finalità palliativa per un tumore primitivo del distretto testa-collo.

I criteri di selezione per questi pazienti devono essere ancora precisamente definiti. I parametri di giudizio devono tenere conto del performance status, dell'età, delle comorbidità e dell'aspettativa di vita. In definitiva è necessario determinare se il paziente ha possibilità o meno di affrontare un trattamento aggressivo. A questo si aggiungono ovviamente le indicazioni classiche della radioterapia palliativa su localizzazioni metastatiche a distanza.

La radioterapia palliativa sul distretto testa-collo ha caratteristiche peculiari che riguardano i volumi da trattare e le dosi da erogare. Per quanto riguarda i volumi, non sussiste la necessità, tipica della maggior parte dei trattamenti curativi, di definire più di un volume: il volume da trattare è in genere limitato alla malattia clinicamente rilevabile, trascurando qualsiasi irradiazione "precauzionale". Per quanto riguarda le dosi, si può ricorrere ad un trattamento ipofrazionato; può però essere opportuno, in casi selezionati, prescrivere una dose anche elevata e con frazionamento convenzionale (trattamento "a tolleranza"): ciò è giustificato dalla possibilità di ottenere un controllo locale più duraturo, anche in un'ottica palliativa. I pazienti con tumori HPV correlati possono sviluppare tardivamente secondarismi a distanza in numero limitato (pazienti oligometastatici), per cui in considerazione della loro migliore prognosi, anche in caso di malattia ricorrente/metastatica in casi selezionati, è possibile impiegare per essi trattamenti chirurgici e/o radianti su lesioni a distanza o recidivate, sulla base di dati favorevoli seppur preliminari [McBride et al, Oral Oncol 2014].

Terapia medica

L'esigenza primaria di una malattia recidivata o metastatica è rappresentata da un'adeguata terapia palliativa e di supporto; qualsiasi terapia deve essere accuratamente valutata in base ai risultati, alla tossicità e alla qualità di vita attesi. Il trattamento medico palliativo va riservato a pazienti selezionati, con buon performance status e con aspettativa di vita adeguata.

Quesito:

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento locoregionale e ancora potenzialmente platino sensibili l'aggiunta del cetuximab alla chemioterapia contenente platino è appropriato come trattamento di prima intenzione ?

In passato la chemioterapia da sola non si è mai dimostrata capace di aumentare la sopravvivenza globale nei casi di malattia recidivata o metastatica.

Nel 2008 è stato pubblicato lo studio di fase III EXTREME che ha randomizzato 442 pazienti a ricevere la combinazione platino (cisplatino o carboplatino) + 5fluorouracile con o senza cetuximab [Vermorken et al, N Engl J Med 2008]. Si trattava di pazienti non più candidabili a trattamento locoregionale, non pretrattati per malattia recidivata/metastatica e potenzialmente platino responsivi. Il trattamento prevedeva un massimo di 6 cicli di chemioterapia (con o senza cetuximab) seguito nel braccio sperimentale da cetuximab di mantenimento fino a progressione o tossicità nei pazienti non progrediti al trattamento chemioterapico. La sopravvivenza globale era l'obiettivo primario dello studio. Questo è stato il primo studio che ha dimostrato che l'aggiunta del cetuximab alla combinazione platino/5fluorouracile aumentava significativamente la sopravvivenza globale (10.1 vs 7.4 mesi; HR 0.80; 95%CI 0.64-0.99; P = 0.04) con un vantaggio significativo anche in termini di sopravvivenza libera da progressione (5.6 vs 3.3 mesi, HR 0.54, 95% CI, 0.43- 0.67; P<0.001) e di risposte obiettive (36% vs 20%, P=0.001). E' importante tuttavia non trascurare le tossicità correlate al trattamento. Gli eventi avversi di grado elevato sono risultati elevati in entrambi i bracci di trattamento (82% vs 76%, P=0.19) con un modesto aumento delle sepsi di grado 3-4 (4% vs 1%) e delle reazioni cutanee sempre di grado 3-4 (9% vs 1%) nel braccio con cetuximab, senza tuttavia un deterioramento della qualità della vita e con un miglioramento dei sintomi correlati al cancro [Mesia R et al, Ann Oncol 2010]. Per questi motivi questa modalità di trattamento va riservata a pazienti fit e con buon performance status.

Un secondo studio di fase III, (SPECTRUM) [Vermorken et al, Lancet Oncol 2013], ha valutato lo stesso regime polichemioterapico (limitatamente alla combinazione cisplatino + 5-fluorouracile) con o senza panitumumab in 657 pazienti con caratteristiche simili a quelli dello studio EXTREME. Il mantenimento con panitumumab per i pazienti non progrediti dopo chemioterapia era opzionale ed è stato eseguito dal 75% dei pazienti eleggibili al mantenimento (il 29% dei pazienti randomizzati a ricevere panitumumab). Lo studio non ha rivelato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale (HR 0.87, 95% CI 0.729-1.046; p=0.1403), obiettivo primario dello studio, nonostante un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da progressione (mediana 5.8 vs 4.6 mesi; HR 0.780, 95% CI 0.659-0.922; p=0.0036) e in ORR (36% vs 25%, P=0.006).

Sia lo studio EXTREME che lo studio SPECTRUM hanno esplorato l'efficacia del trattamento in base alla correlazione con HPV (p16 positivi vs p16 negativi) arrivando tuttavia a generare ipotesi differenti. Nello studio SPECTRUM i tumori HPV negativi dimostravano di beneficiare dell'aggiunta del panitumumab mentre nello studio EXTREME il beneficio di cetuximab è risultato indipendente dalla correlazione con HPV.

Due studi randomizzati, uno di fase II e uno di fase III hanno esplorato l'efficacia di schedule modificate del regime EXTREME sostituendo il 5-fluorouracile con un taxano (docetaxel o paclitaxel).

Lo studio randomizzato di fase II di non inferiorità B-490 [Bossi P et al, Ann Oncol 2017] ha randomizzato 201 pazienti a ricevere cisplatino e cetuximab rispetto a cisplatino, paclitaxel e cetuximab quale trattamento di prima linea per malattia recidivata/metastatica. L'obiettivo primario di non inferiorità per la sopravvivenza libera da progressione è stato raggiunto (mediana 6 mesi per la combinazione a 2 farmaci vs 7 mesi per la combinazione a 3 farmaci, HR 0.99; 95%CI: 0.72-1.36, P=0.906) con una più bassa incidenza di eventi avversi di grado 4 per la schedula meno intensiva (14% vs 33%, P=0.015). Limiti di questo studio sono il disegno di fase II e l'assenza del braccio di controllo standard (EXTREME).

Lo studio di fase III del GORTEC presentato all'ASCO 2019 [Guigay J et al, J Clin Oncol 2019] ha randomizzato 539 pazienti a ricevere il regime cis-EXTREME in paragone alla combinazione cisplatino, docetaxel e cetuximab (TPEX). In entrambi i casi era previsto il mantenimento con cetuximab a schedula settimanale nel braccio di controllo e ogni 2 settimane nel braccio sperimentale. Da notare come i cicli di

chemioterapia previsti fossero 4 nel TPEx, con supporto di fattori di crescita granulocitari, vs i 6 cicli previsti nel braccio di controllo e come la dose di cisplatino per singolo ciclo fosse differente (100 mg/mq nel braccio di controllo vs 75 mg/mq nel braccio TPEx). L'ipotesi dello studio era quella di dimostrare un aumento di sopravvivenza globale nel braccio sperimentale, ipotizzando una mediana di sopravvivenza di 14 mesi versus i 10 mesi attesi nel braccio di controllo. Nonostante il TPEx raggiunga la mediana di sopravvivenza globale prevista (14.5 mesi) lo studio non raggiunge l'endpoint primario poiché il braccio di controllo cis-EXTREME ha raggiunto una sopravvivenza globale superiore a quella attesa (mediana 13.4 mesi). Non si rileva differenza significativa neanche in termini di sopravvivenza libera da progressione e di tasso complessivo di risposte sebbene la percentuale di risposte obiettive risulti a favore del TPEx (46% vs 40%). Il profilo di tossicità è risultato invece più favorevole al TPEx in virtù del più basso numero di cicli somministrato e del supporto con G-CSF.

Nonostante alcuni limiti dei due studi randomizzati, in virtù del miglior profilo di tossicità rilevato dallo studio GORTEC, la sostituzione del 5-Fluorouracile con il taxano può essere un'opzione da proporre a pazienti non candidabili al trattamento con 5-Fluorouracile mentre l'utilizzo di 2 soli farmaci (cisplatino e cetuximab) può essere considerata per pazienti unfit per la polichemioterapia.

Non vi è indicazione ad utilizzare nella malattia ricorrente-metastatica un trattamento chemioterapico di prima linea secondo schema TPF.

Molteplici studi di fase III in corso stanno esplorando il ruolo dell'immunoterapia rispetto al regime EXTREME per il trattamento di prima linea della malattia recidivata/metastatica ancora potenzialmente platino-responsiva.

Al congresso ASCO del 2019 sono stati presentati i risultati finali dello studio Keynote-048 [Rischin D et al, J Clin Oncol 2019], studio randomizzato di fase III con pembrolizumab in monoterapia oppure pembrolizumab associato a chemioterapia (cisplatino o carboplatino e 5-fluorouracile) rispetto allo schema EXTREME in pazienti con malattia ricorrente/metastatica non suscettibili di terapia loco-regionale ad intento curativo. Il pembrolizumab in monoterapia ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto allo schema di riferimento EXTREME solo nei pazienti selezionati per positività immunoistochimica di PD-L1 (combined positive score - CPS \geq o uguale 1 e CPS \geq o uguale a 20) mentre nella popolazione totale non selezionata per espressione di PD-L1 ha raggiunto l'endpoint di non inferiorità. La combinazione pembrolizumab e chemioterapia ha dato un beneficio significativo di OS indipendentemente dall'espressione di PD-L1 in tutti i pazienti analizzati. È importante sottolineare che comunque le risposte obiettive maggiori sono state ottenute con la chemioterapia (con o senza pembrolizumab) mentre il profilo di tossicità, come prevedibile, è risultato più favorevole alla monoterapia con pembrolizumab. Purtroppo lo studio non fornisce ulteriori dati quali per esempio l'utilità del trattamento immunoterapico in pazienti con CPS score compreso tra 1-19 e nei pazienti che non esprimono PD-L1. Seppure con i limiti delle analisi non pianificate, questi dati avrebbero potuto fornire elementi decisionali utili riguardo l'utilizzo del pembrolizumab da solo o in combinazione con la chemioterapia.

In conseguenza dei risultati di questo studio, nel giugno 2019 l'FDA ha approvato Pembrolizumab in monoterapia per il trattamento di prima linea solo per i pazienti PD-L1 positivi (CPS \geq 1) e in combinazione a platino e 5Fluorouracile indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

In attesa che tale indicazione sia recepita da EMA ed AIFA, la combinazione di platino+5fluorouracile+cetuximab (regime EXTREME) rimane il trattamento di riferimento per pazienti fit con neoplasia potenzialmente platino sensibile. L'utilizzo del taxano al posto del 5Fluorouracile può essere considerata per pazienti non candidabili al trattamento con 5FU.

Sono attivi comunque in Italia diversi studi che includono immunoterapia in prima linea anche in associazione a cui possono essere riferiti i pazienti (vedi sito www.aiom.it-sezione studi clinici).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Il trattamento di combinazione EXTREME (platino + 5-Fluorouracile + cetuximab seguito da cetuximab di mantenimento) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nei pazienti con buon performance status e malattia recidivata e/o metastatica, ancora potenzialmente platino sensibile, non più suscettibile di trattamenti con finalità radicali.	Positiva forte

Quesito:

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento loco regionale e con malattia platino refrattaria è raccomandabile il trattamento con anticorpi anti-PD1 rispetto alla chemioterapia?

Rispetto all'uso di anti PD-1, in letteratura sono disponibili i dati di due studi di fase III, entrambi positivi. Il primo è lo studio Checkmate 141 che ha assegnato 361 pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico facciale ricorrente/metastatico resistenti al platino a ricevere, con rapporto di 2:1 nivolumab (anticorpo anti-PD1) versus una monoterapia a scelta dell'investigatore (metotrexato, docetaxel, cetuximab). Erano definiti come resistenti al platino quei pazienti con malattia in progressione entro 6 mesi da una prima linea contenente platino (sommministrato anche in concomitanza alla radioterapia), indipendentemente dalla dose totale di platino precedentemente ricevuta. Lo studio ha dimostrato un beneficio in sopravvivenza globale nel braccio nivolumab 7.5 mesi (95% CI, 5.5 - 9.1) versus 5.1 mesi (95% CI, 4.0 - 6.0). Follow up mediano per la sopravvivenza 5.1 mesi. Sopravvivenza stimata ad un anno a favore di nivolumab (36.0% vs. 16.6%), così come le risposte obiettive, il profilo di tossicità e la qualità di vita. Nessun beneficio in termini di progression-free survival. Tali Dati sono stati confermati nell'aggiornamento a 2 anni. [Ferris et al, N Engl J Med 2016, Ferris et al, Oral Oncol 2018]

Il secondo è lo studio di fase III (Keynote 040) che ha randomizzato con rapporto di 1:1, tra dicembre 2014 e maggio 2016, 247 pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico facciale in progressione a platino, a ricevere pembrolizumab (anticorpo anti PD1) vs monoterapia a scelta dell'investigatore. In questo studio erano ammessi pazienti in progressione a 3-6 mesi dal cisplatino concomitante a radioterapia oppure in progressione dopo platino somministrato per la malattia ricorrente o metastatica.

Il pembrolizumab ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale nella popolazione intention to-treat: 8.4 mesi (95% CI 6.4-9.4) versus 6.9 mesi (5.9-8.0) (HR 0.80, 95% CI 0.65-0.98; p=0.0161). Il pembrolizumab si confermava superiore allo standard anche in termini di tossicità e qualità di vita [Cohen et al, Lancet 2019].

Entrambi gli studi arruolavano i pazienti a prescindere dall'espressione di PD-L1, mostrando peraltro, un migliore effetto degli immunoterapici nella popolazione PD-L1 positiva seppur con ancora tutti i quesiti aperti sulla miglior modalità di determinare la positività e sul cut-off da adottare.

Rimane Ancora aperto il quesito sulla possibilità di una differente utilità di questi trattamenti nella malattia HPV correlata sebbene nello studio CheckMate-141 il beneficio di Nivolumab sia risultato simile nei tumori HPV negativi ed in quelli positivi.

Nel 2019 è stato pubblicato uno studio di fase II a singolo braccio di trattamento che ha valutato il durvalumab (anticorpo anti PD-L1) su 112 pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico facciale in progressione durante o dopo un trattamento contenente platino e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) >25%. La ORR è risultata del 16.2% (95% CI, 9.9e24.4). Ad un follow-up mediano di 6.1 mesi (range, 0.2e24.3) la sopravvivenza globale mediana è risultata 7.1 mesi (95% CI, 4.9e9.9). Profilo di tossicità atteso ed accettabile [Zandberg et al, Eur J Cancer, 2019]

Sempre nel 2019 è stato pubblicato lo studio di fase II randomizzato CONDOR, che invece ha arruolato 267 pazienti con malattia recidivata/metastatica in progressione durante o dopo un trattamento di prima linea a base di platino per la malattia R/M e con espressione di PD-L1 assente o bassa (<25% TC). I pazienti eleggibili venivano randomizzati con rapporto di 2:1:1 a ricevere una terapia di combinazione per almeno 1 anno con Durvalumab /Tremelimumab (anticorpo IgG2 anti CTLA4) versus durvalumab in monoterapia versus tremelimumab in monoterapia. Obiettivo primario della studio era il tasso di risposte globali valutata secondo criteri RECIST v1.1 da revisori indipendenti, ipotizzando nel braccio di combinazione tasso di risposte globali del 27% e senza un formale confronto con le altre 2 braccia di trattamento. Eventi avversi di grado 3-4 sono stati riportati nel 15.8% dei pazienti trattati con la combinazione versus 12.3% con durvalumab e 16.9% con tremelimumab. Gli eventi avversi immunorelati di grado 3-4 sono stati riportati solo nel con la combinazione (6%). La percentuale di risposte obiettive è risultata del 7.8% con la combinazione, 9.2% con il durvalumab in monoterapia e solo del 1.6% con il tremelimumab. La sopravvivenza globale mediana era rispettivamente di 7.6 mesi con la combinazione, 6 mesi con durvalumab e 5.5 mesi con tremelimumab. Sebbene lo studio non avesse la potenza per comparare l'efficacia delle tre braccia di trattamento, lo stesso sembra suggerire che la combinazione non sia caratterizzata da un effetto sinergico, quantomeno nella popolazione con bassa o assente espressione di PD-L1 [Siu LL et al, JAMA Oncol, 2018].

All'ASCO 2019 è stato presentato lo studio EAGLE, studio di fase III randomizzato, in aperto, a 3 braccia, con durvalumab in monoterapia, e durvalumab+tremelimumab vs una monoterapia a scelta dell'investigatore (taxano, fluoropirimidine, methotrexate, cetuximab) in pazienti con malattia ricorrente/metastatica, platino refrattaria, non selezionati per espressione di PD-L1 [Licitra L et al, J Clin Oncol 2019]. 736 pazienti sono stati randomizzati con rapporto di 1:1:1 e il cross-over non era permesso. I pazienti venivano stratificati in base all'espressione di PD-L1 (< o > di 25%), sede di T, stato di HPV ed abitudine al fumo (< o > di 10 pack/year). L'obiettivo primario era la sopravvivenza globale volendo dimostrare un vantaggio per ciascuna delle due braccia sperimentali rispetto allo standard of care. Si tratta di uno studio negativo poichè né il braccio di combinazione, né il durvalumab in monoterapia hanno dimostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza globale rispetto al braccio di controllo. Da considerare che, sebbene il cross-over non fosse consentito, il 15.3% dei pazienti nel braccio di controllo ha ricevuto alla progressione un trattamento immunoterapico.

In Italia nivolumab è stato registrato ed ha avuto la rimborsabilità nei pazienti con malattia ricorrente o metastatica in progressione entro 6 mesi da prima linea di terapia contenente platino.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento loco regionale con malattia platino refrattaria il trattamento con anticorpi anti-PD1 rispetto alla chemioterapia dovrebbe essere preso in considerazione come trattamento di prima scelta.	Positiva Forte

Valutazione della tossicità

La tossicità può essere acuta o tardiva e si manifesta con modalità diverse a seconda del tipo di trattamento (radioterapia da sola o chemioradioterapia concomitante) e della regione irradiata. Si possono però identificare alcune problematiche comuni a tutti i trattamenti delle singole sottosezioni della testa e del collo [Trotti A, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000]. Si rimanda al sito dell'AIRO (www.radioterapiaitalia.it) da

sempre impegnata in questo campo, per un approfondimento sul tema della valutazione della tossicità e dell'informazione del paziente.

L'adeguata registrazione delle tossicità acute e tardive è un requisito particolarmente importante. Si consiglia pertanto che i vari specialisti registrino singolarmente la tossicità acuta e tardiva facendo riferimento ad una comune scala di tossicità; a tale scopo è consigliabile l'utilizzo della scala CTCAE versione 5.0, che riunisce in un'unica classificazione sia gli effetti acuti che quelli tardivi [CTCAE v 5.0]. Diventa peraltro fondamentale nella valutazione degli eventi avversi inserire misure di esiti riportati dal paziente (*patient reported outcomes*; PRO), attraverso la somministrazione di valutazioni di tossicità rilevate direttamente dal paziente (PRO-CTCAE) [Basch et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017, Basch et al, J Natl Cancer Inst 2014] e di questionari di qualità di vita, di cui i più utilizzati e conosciuti specifici per il paziente con tumore testa e collo sono: EORTC QLQ-HN35, FACT-HN, MDASI-HN [Ojo et al, Oral Oncol 2012, Rogers et al, J Laryngol Otol 2016].

Tossicità acuta

Il profilo di tossicità acuta dipende dal tipo di farmaci utilizzati (chemioterapici o farmaci biologici) e dalla eventuale combinazione con il trattamento radiante concomitante.

Le problematiche del trattamento radiante sono solitamente legate all'insorgenza di mucosite, xerostomia, dermatite da raggi ed edema, con i sintomi correlati (disfagia, faringodinia, disfonia, talvolta dispnea), più o meno estesi e gravi a seconda del tipo di trattamento, della zona irradiata e delle condizioni del paziente, e che risultano più marcati in corso di trattamento chemioradioterapico concomitante.

Alla tossicità che riguarda il distretto irradiato va ad aggiungersi la tossicità sistemica del trattamento chemioterapico: tossicità gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, fatigue), ematologica (anemia, neutropenia, piastrinopenia) e la tossicità organo specifica (renale, neurologica ecc.) in base ai farmaci chemioterapici utilizzati oltre ad un incremento delle tossicità in-field di grado elevato. Riguardo la tossicità acuta derivata dall'associazione di radioterapia e cetuximab, l'unico studio randomizzato fino ad ora pubblicato [Bonner et al N Engl J Med 2006] riporta in aggiunta alla tossicità acuta da sola radioterapia, un incremento significativo di radiodermiti di grado 3-4 oltre al rash cutaneo di tipo vescicolare (tossicità tipica del cetuximab) peraltro limitato al viso e alla parte superiore del tronco, la cui comparsa è stata identificata come elemento predittivo di risposta al trattamento (potenziale maggior efficacia del farmaco con rash cutaneo di grado 2-4 versus grado 0-1).

Per controllare o prevenire la tossicità cutanea correlata all'utilizzo di cetuximab sono state recentemente pubblicate delle linee guida ed è anche stata proposta una nuova modalità di classificazione della stessa [Bernier et al, Ann Oncol 2008, Bolke et al, Strahlenther Onkol 2008, Russi et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007].

Poiché la tossicità del trattamento può comportare difficoltà ad alimentarsi e importante perdita di peso, si consiglia una valutazione preliminare dello stato di nutrizione e della capacità deglutitoria per eventuali provvedimenti preventivi, fino al posizionamento di un sondino nasogastrico o di una gastrostomia (endoscopica, percutanea, chirurgica) nei trattamenti più impegnativi [Rosenthal et al, J Clin Oncol 2006].

Nell'ambito di un team multidisciplinare è quindi altamente consigliabile la presenza di un nutrizionista e di uno specialista della deglutizione.

Per quanto riguarda il trattamento delle mucositi, vari farmaci vengono utilizzati (antiflogistici non steroidei, analgesici, steroidi, sucralfato, fitoterapici, antifungini e antibiotici per le sovrapposizioni infettive, ecc.), ma nessun trattamento preventivo ha dimostrato di essere superiore ad un altro con sufficiente livello di evidenza. Nell'ambito di un intervento volto alla prevenzione/riduzione della tossicità, è altamente consigliabile prima dell'avvio del trattamento radiante una valutazione odontostomatologica con eventuale bonifica dentaria e la prosecuzione lungo tutto il trattamento di una adeguata igiene orale. Per approfondimenti, si rimanda alle linee guida della Multinational Association of Supportive Care in Cancer, in fase di aggiornamento [Lalla et al, Cancer 2014].

Tossicità tardiva

La tossicità tardiva, più frequentemente indotta dalla radioterapia, è un fattore cruciale nei tumori della testa e del collo, perché può essere il fattore peggiorativo della qualità di vita e deve essere tenuta ben presente nella programmazione terapeutica rispettando accuratamente i limiti di dose dei vari organi a rischio.

D'altronde le moderne tecniche radioterapiche sono destinate a ridurre le tossicità tradizionalmente associate alla radioterapia.

La chemioterapia può talvolta indurre tossicità prolungata, a volte irreversibile, come per esempio la tossicità neurologica indotta da cisplatino (compresa l'ototossicità).

Le probabilità di manifestare una tossicità tardiva dopo chemioradioterapia aumentano con l'età e dipendono dalla sede della malattia (laringe/ipofaringe vs cavo orale/orofaringe), dalle dimensioni del T (T3/T4 vs T1/T2) e dall'esecuzione dello svuotamento linfonodale del collo [Machtay et al, J Clin Oncol 2008].

Elenchiamo le tossicità tardive più importanti dovute alla radioterapia e le possibili modalità di prevenzione e di trattamento delle stesse:

Xerostomia: è possibile una prevenzione efficace solo cercando, quando possibile, di rispettare i limiti di dose/volume a livello delle parotidi con opportune tecniche; i dati in letteratura sono ormai abbondanti a questo riguardo, e da un punto di vista pratico si può considerare una dose media di ≤ 20 Gy (singola parotide) o ≤ 25 Gy (se entrambe le parotidi) ed il volume che assorbe 30 Gy (V30) inferiore al 50% del volume ghiandolare come punti di riferimento da non superare per ridurre il rischio di xerostomia permanente significativa [Eisbruch et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999, Li et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007]. La tecnica IMRT rispetto alla 3D riduce significativamente la xerostomia [Gupta et al, Radiother Oncol 2012].

Danni dentari e necrosi mandibolare: legati sia al danno diretto sia alla xerostomia, possono essere in parte prevenuti attraverso una visita odontoiatrica con toilette dentaria, se necessaria, prima di iniziare il trattamento radioterapico (procedura fortemente consigliata in tutti i casi di radioterapia sul distretto testa-collo), e attraverso l'invito ad una accurata igiene orale e all'uso di collutorio ad alto tenore di fluoro. La necrosi mandibolare può essere causata da una incongrua estrazione dentaria (temporalmente troppo vicina alla conclusione della radioterapia) e può essere trattata con toilette chirurgica, terapia antibiotica e ossigenoterapia iperbarica;

Danni alla masticazione e trisma: dovuti alla sclerosi dei tessuti molli e dei muscoli della masticazione oltre che al danno alla articolazione temporo-mandibolare;

Danni oculari: l'unica prevenzione possibile è il rispetto dei limiti di dose. Per quanto riguarda il cristallino, considerando che la dose di tolleranza minima (TD5/5) è variabile da 2 a 10 Gy in funzione del frazionamento, in certi trattamenti è impossibile evitare che si formi una cataratta radioindotta correggibile chirurgicamente; per dosi significativamente più elevate (54 Gy) è possibile osservare una neurite ottica o una retinopatia, che può salire al 3-10% per dosi di 55-59 Gy [Mayo et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010]. Potrebbe essere utile uno studio del campo visivo nei casi a rischio prima dell'avvio della RT.

Danni uditivi: piuttosto frequenti in relazione alla dose somministrata e alla irradiazione delle strutture uditive, che deve essere il più possibile evitata. Il danno uditivo può essere ulteriormente aggravato dall'associazione con farmaci ototossici. Le otiti medie croniche e i danni tubarici possono richiedere una miringotomia con applicazione di un drenaggio. Utile uno studio basale della capacità uditiva con esame audiometrico ed impedenzometrico, soprattutto in previsione di trattamenti di chemio-radioterapia con cisplatino e nei pazienti in cui il campo di trattamento può lambire le strutture uditive (come ad esempio nei carcinomi dell'orofaringe e della rinofaringe).

Danni neurologici (encefalo, midollo e tronco encefalico, plesso brachiale, nervi e chiasma ottico, nervi cranici): assolutamente da prevenire mediante un'ottimale conformazione della dose che consenta il rispetto dei limiti di dose, perché non sono disponibili terapie efficaci. Questo vale soprattutto per le lesioni dei seni paranasali e della rinofaringe in cui si può avere il coinvolgimento delle strutture cerebrali. Mentre il danno radio indotto a tronco e midollo, strutture ottiche e plesso brachiale rappresentano eventi gravi e irreversibili, la necrosi limitata ad una piccola porzione encefalica (tipicamente lobo temporale) può avere un range di manifestazioni cliniche variabile (da asintomatica a fortemente sintomatica).

Disfagia e aspirazione: danno grave che può rendere necessaria l'alimentazione attraverso una gastrostomia e che si può in parte prevenire attraverso il contornamento e l'adeguata valutazione della dose a livello dei muscoli costrittori della faringe, della laringe (sopraglottica e glottica) e della base della lingua, quando queste strutture siano comprese nel volume di trattamento. In casi estremi è necessario comunque ricorrere ad una laringectomia totale per ripristinare la corretta canalizzazione ed evitare la polmonite ab ingestis. Per ridurre il rischio di simili danni è anche necessaria un'attenta selezione dei pazienti da sottoporre ai trattamenti più impegnativi (tipo chemioradioterapia) [Koyfman et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012].

Inoltre l'effettuazione di esercizi deglutitori durante il trattamento permette una migliore conservazione della funzione stessa [Schindler et al, Crit Rev Oncol Hematol 2015].

Edema laringeo persistente: sintomo da seguire accuratamente nel tempo, inizialmente con atteggiamento conservativo (uso di antiflogistici e/o cortisonici, astensione da fumo e alcol), in seguito eventualmente da verificare con laringoscopia diretta (diagnosi differenziale con persistenza di malattia); nei casi estremi può richiedere la tracheotomia.

Necrosi delle cartilagini laringee: a rischio nei pazienti con neoplasia che interessa le cartilagini stesse e in relazione alla dose somministrata. Eventuale terapia con antibiotici e ossigenoterapia iperbarica e, nei casi più estremi, laringectomia totale.

Danni tiroidei: in particolare ipotiroidismo, che può presentarsi fino al 20–30% dei pazienti irradiati sul collo. Sono importanti sia la prevenzione, riducendo la dose alla tiroide, che il dosaggio degli ormoni tiroidei nel corso del follow-up, in vista di eventuale terapia sostitutiva.

Danno ipotalamico-ipofisario: in particolare il deficit di GH può manifestarsi fino ad un terzo di pazienti trattati per neoplasie extrasellari. I sintomi sono aspecifici e spesso misconosciuti (scarsa memoria, astenia, difficoltà alla concentrazione, tendenza all'isolamento e alterazioni della vita sessuale). L'irradiazione dell'ipofisi e/o dell'asse ipotalamo-ipofisario è frequente nei pazienti trattati per neoplasia rinofaringea.

Fibrosi dei tessuti molli del collo: può essere di intensità variabile e può determinare una riduzione della motilità del collo.

Stenosi carotidea: è noto che la stenosi carotidea tardiva possa determinare un aumentato rischio di accidenti cerebro-vascolari. I pazienti con nota vasculopatia necessitano di essere indagati (eco-color-doppler dei tronchi sovraortici) e trattati (disostruzioni di stenosi emodinamicamente significative) prima di iniziare il trattamento radiante;

Danni al pace-maker o defibrillatori: i pazienti portatori di pace-maker o defibrillatori devono essere sottoposti ad un'attenta valutazione cardiologica pre-trattamento. La dose assorbita dal dispositivo deve essere sempre calcolata e, in caso di posizione sfavorevole, si possono mettere in atto azioni preventive (confezionamento di una nuova tasca) al fine di ridurre il rischio di danno tardivo. Se l'irradiazione del device risultasse particolarmente elevata, tale da comprometterne potenzialmente il funzionamento, si potrebbe rendere necessaria la discussione di strategie terapeutiche alternative alla radioterapia.

1.10 Terapia di supporto

Quesito:

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato candidabili a trattamento radioterapico o chemio radioterapico concomitante è raccomandata la valutazione dello stato nutrizionale?

I pazienti con carcinoma squamocellulare del distretto testa e collo localmente avanzato candidati a radioterapia o a radio-chemioterapia concomitante sono ad alto rischio di malnutrizione, complicanza che peggiora il performance status e correla con un rischio più elevato di infezioni, di morti precoci, ospedalizzazioni non pianificate ed una prognosi più sfavorevole [Capuano et al, Support Care Cancer 2010].

Lo stato di severa malnutrizione (perdita di peso > 10% nei 6 mesi precedenti la diagnosi) già al momento della diagnosi è un fattore indipendente che impatta in maniera sfavorevole sulla sopravvivenza globale [Datema et al, Oral Oncol 2011].

La necessità di una valutazione dello stato nutrizionale in questi pazienti è stata studiata in 10 diversi studi randomizzati raggruppati in una review sistematica del 2013 [Langius et al, Clin Nutr. 2013]. In 4 di questi studi si evidenziavano benefici significativi in termini di stato nutrizionale e qualità di vita dopo valutazione e intervento del nutrizionista rispetto ai semplici consigli generici infermieristici ($p < 0.05$). In 3 studi l'utilizzo di integratori orali non aveva effetto sullo stato nutrizionale e in uno studio gli integratori

risultavano inferiori alla nutrizione enterale mediante sonda nasogastrica ($p < 0.04$). Due studi non hanno mostrato una superiorità del posizionamento profilattico di gastrostomia percutanea (PEG) rispetto alla sonda nasogastrica (SNG) mentre un altro ha evidenziato la superiorità della PEG rispetto al SNG nell'immediato post RT ($p=0.001$).

Uno studio randomizzato pubblicato più di recente su 159 pazienti candidati a trattamento radiante conclude invece sull'utilità dell'integrazione sistematica con supplementi orali in termini di mantenimento del peso corporeo, aumento dell'introito calorico proteico con miglioramento della qualità della vita e migliore tolleranza al trattamento [Cereda et al, *Radiother Oncol* 2018].

Riguardo il sistematico posizionamento di PEG profilattica in questo setting di pazienti al momento non vi è chiara evidenza di beneficio a fronte dei rischi connaturati alla stessa [Locher et al. *J Parenter Enteral Nutr.* 2011].

Ulteriori fattori che favoriscono il calo ponderale sono quelli condizionanti disfagia post trattamento radiante e studiati prospetticamente da Langendijk et al, in 529 pazienti, sottoposti a radioterapia o chemio-radioterapia curative, allo scopo di poter riconoscere i pazienti a maggior rischio.

Da qui l'evidenza di 5 semplici fattori prognostici (stadio T3-T4, radioterapia al collo bilaterale, perdita di peso precedente all'avvio del trattamento, tumori del rinofaringe, radioterapia accelerata e chemiradioterapia concomitante) e 3 gruppi di rischio per l'insorgenza di disfagia acuta o tardiva, secondo il seguente punteggio: 0-9 rischio basso ($< 10\%$), 10-18 rischio intermedio ($> 10\%-30\%$) e > 18 rischio alto ($>30\%$) [Langendijk et al. *Radiother Oncol.* 2009].

Dunque, in base a quanto detto, e come da linee guida internazionali (NCCN), prima e durante i trattamenti, lo stato nutrizionale dei pazienti dovrebbe essere valutato in modo oggettivo e soggettivo sulla base di parametri rispettivamente antropometrici/biochimici/prognostici e mediante un questionario validato nel paziente oncologico (NRS-2002, MNA, MST, MUST), in modo da individuare il rischio o la presenza di una malnutrizione moderato-severa, definita come una perdita di peso corporeo $> 5\%$ nel mese precedente o $> 10\%$ nei 6 mesi precedenti, e/o di disfagia e adottare misure atte a supportare il paziente e a ridurre il più possibile il rischio o l'entità della malnutrizione.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti candidabili a trattamento radioterapico o chemio-radioterapico concomitante la valutazione dello stato nutrizionale dovrebbe essere sempre effettuata.	Positiva forte

1.11 Follow-up

Follow-up dopo terapia primaria

Le finalità del percorso di follow-up al termine dei trattamenti oncologici sono diverse: la valutazione degli effetti sub-acuti e tardivi dei trattamenti, il percorso di riabilitazione, il ripristino dello stato nutrizionale e delle funzioni deglutitorie e fonatorie, il monitoraggio dello stato psicosociale del paziente.

Per quanto attiene la valutazione principale relativa allo stato di malattia, gli esami e le visite sono volte a diagnosticare recidive o secondi tumori ad uno stadio precoce, per istituire, quando possibile, trattamenti che possano massimizzare la sopravvivenza.

La pianificazione del follow-up dovrebbe essere personalizzata secondo:

1. le caratteristiche del singolo individuo
2. la sottosede di malattia
3. le possibilità terapeutiche residue in caso di ripresa di malattia

Infatti lo scopo del percorso di follow-up potrebbe variare a seconda del tipo di cura già effettuata, della finalità e delle tossicità attese da un eventuale ulteriore trattamento, in rapporto alla terapia eseguita e alle condizioni generali del paziente.

Si suggerisce comunque la pianificazione del follow-up e del piano riabilitativo già al momento della scelta terapeutica nell'ambito della valutazione clinica multidisciplinare, salvo poi modificarne il profilo se dovessero intervenire situazioni che possano alterare la finalità, l'intensità della cura e quindi lo scopo del follow-up stesso.

Definiamo come periodo di follow-up tutta la fase che intercorre dopo il termine dei trattamenti, che consiste in un primo periodo di monitoraggio delle tossicità sub-acute, in un momento di valutazione della risposta ai trattamenti effettuati e in una fase successiva in cui monitorare i sintomi, valutare il recupero funzionale e identificare una eventuale ripresa di malattia.

Alcuni punti fermi relativi al percorso di follow-up sono i seguenti:

- occorre valutare le tossicità acute e subacute delle terapie in modo stretto nelle prime settimane dopo il termine della radio(chemio)terapia, per almeno un mese o fino a regressione delle tossicità acute a grado <2.
- è suggeribile valutare gli effetti del trattamento sulla qualità di vita del paziente possibilmente somministrando o questionari QoL prima dell'avvio delle cure ed eventualmente durante le stesse (ad es. EORTC QoL HN35 o MDASI-HN). La valutazione dei sintomi da parte del paziente può predire gli effetti a lungo termine e anticipare eventuali interventi di riabilitazione.
- occorre programmare periodicamente una valutazione degli effetti collaterali dei trattamenti attraverso i seguenti esami:
 1. studio della funzionalità tiroidea (TSH) in pazienti irradiati al collo o della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisario in irradiazioni della base cranica
 2. valutazione della disfagia con FEES o RX dinamico della deglutizione
 3. esame audiometrico in pazienti che presentino sintomatologia ipoacusica da terapie
 4. studio ecodoppler dei vasi del collo in pazienti a rischio per stenosi carotidea sottoposti a irradiazione.
 5. in caso di pazienti che siano ancora fumatori, si suggerisce l'effettuazione di visita pneumologica in centri specializzati per la disassuefazione da fumo, \pm spirometria con diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO); analogamente i pazienti con alcolismo attivo devono essere riferiti a servizi territoriali specifici per la disassuefazione da alcol.

In base all'esito degli esami sarà poi effettuata la programmazione del percorso riabilitativo o delle cure necessarie quando possibili. Nel 2016 sono state pubblicate le linee guida della società americana testa e collo [Cohen et al, CA Cancer J Clin 2016] riguardanti i lungo-sopravvivenenti. Sono linee guida nella maggior parte dei casi basate sul consenso di esperti (data l'assenza di evidenze solide) effettuate rivedendo sistematicamente la letteratura sull'argomento dal 2004 al 2015. Le raccomandazioni sono molto dettagliate e danno importanti indicazioni riguardo la sorveglianza attiva per la diagnosi precoce di eventuali recidive, lo screening da effettuare in alcuni pazienti a rischio per secondi tumori, la diagnosi ed il trattamento di complicanze a lungo termine dei trattamenti effettuati e sono state anche recepite nell'ambito dei PDTA-AIOCC.

Imaging radiologico

Si consiglia, negli stadi avanzati (III-IV) un controllo radiologico (con TC o RM del distretto cervico-facciale) a documentare gli esiti dei trattamenti effettuati.

La prima valutazione oncologica della risposta al trattamento (chemio)radiante deve avvenire in genere in un range di tempo compreso tra le 10 e 12 settimane dalla fine delle terapie

Il valore predittivo negativo della PET-CT, in carcinomi spinocellulari cN2-cN3, permette di ridurre il numero di interventi chirurgici post CT-RT sui linfonodi del collo.

Successivamente al primo controllo radiologico, in soggetti asintomatici ed in assenza di sospetto clinico non esiste una evidenza chiara sul beneficio nell'effettuazione di esami radiologici periodici per il riscontro precoce di recidiva o di secondo tumore, relativamente al possibile miglior controllo di malattia, tuttavia

successivi controlli radiologici (RMN/TC) possono essere programmati a seconda delle terapie già effettuate, della sottosede e del rischio presunto di ripresa di malattia potenzialmente recuperabile.

La TC torace può essere suggerita annualmente nei soggetti sopra i 50 anni con una storia di fumo >20 pack/years* per un maggior rischio di secondi tumori polmonari. La TC torace può essere potenzialmente utile anche nei tumori localmente avanzati delle ghiandole salivari, per la possibile metastatizzazione a distanza, che potrebbe beneficiare di un approccio chirurgico se con basso carico di malattia.

*(numero di sigarette fumate al giorno/20) X numero di anni da fumatore

Frequenza e durata del follow-up

La frequenza delle visite non è standardizzata e può essere personalizzata sulla base della sottosede di malattia, finalizzata ad un riconoscimento più precoce di potenziali recidive; anche su questo punto non esistono però evidenze da letteratura, ma ci si basa sul parere di esperti.

Dopo i 5 anni si considera ragionevolmente concluso il follow-up specialistico. È sempre utile mantenere una sorveglianza dei sintomi da parte del Medico di Medicina Generale, con accesso allo specialista di riferimento in caso di comparsa di sintomi o segni di rilievo, ciò vale in modo particolare per i fumatori. Questa condizione non si applica ai pazienti che hanno sofferto di estensione neuroblastoma o di carcinoma delle ghiandole salivari a basso grado, per cui il follow-up è consigliato sino a 10 anni per il rischio di recidiva tardiva.

Counseling specifico per malattie HPV-correlate

Poiché i partner di pazienti con neoplasia dell'orofaringe legata ad HPV hanno una incidenza molto bassa (e non dissimile dalla popolazione generale: <10%, 1% HPV-16) di infezione orale HPV, non vi è motivo di indicare modifiche dei comportamenti sessuali dopo la diagnosi oncologica. Similmente, non vi è indicazione alla vaccinazione preventiva del partner. Poiché la diagnosi di neoplasia legata a HPV come infezione a potenziale trasmissione sessuale può alterare l'equilibrio psicosociale del soggetto e del partner, può essere indicata una consulenza psicologica ed una discussione franca sui dati sinora noti e ignoti nelle neoplasie orofaringee HPV-correlate.

Non vi è evidenza di necessità di screening del partner rispetto a neoplasia del distretto cervico facciale [Reich et al, Ann Oncol 2016].

Questioni aperte

Le seguenti tematiche rappresentano ancora dei punti non risolti, su cui sono attivi/auspicabili studi clinici a chiarimento del percorso ideale di follow-up (si veda <http://www.aiom.it/studi-clinici/1,108,1>):

1. necessità o meno di proseguire con imaging radiologico dopo un primo controllo negativo dal termine dei trattamenti;
1. deintensificazione del follow-up loco-regionale nei pazienti con tumore HPV positivo orofaringeo a basso rischio;
2. mantenimento oltre il 5° anno dei controlli sul torace dei casi HPV positivi;
3. follow-up modulato sulla valutazione geriatrica complessiva nei pazienti anziani: maggiore attenzione agli effetti collaterali tardivi e valutazione radiologica modulata sulla base della fattibilità o meno di un trattamento di recupero.

Procedura	Raccomandazione	Livello evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radio(chemio)terapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute e subacute.	3	Positiva forte
Imaging radiologico loco-regionale	Controllo con RM o TC massiccio facciale e collo entro le 10-12 settimane dal termine del trattamento radio(chemio)terapico, in caso di malattia localmente avanzata.	3	Positiva forte

Procedura	Raccomandazione	Livello evidenza	Forza della Raccomandazione
	Successivi controlli radiologici da programmare a seconda di terapie già effettuate, sottosede, rischio presunto di ripresa di malattia potenzialmente recuperabile.	4	Positiva debole
TC torace con mdc	Annualmente, se sopra i 50 anni con una storia di fumo (> 20 pack-year), per un maggior rischio di secondi tumori polmonari.	3	Positiva debole
TC-PET	Almeno 12 settimane dalla fine delle terapie in caso di dubbio di persistenza di malattia a livello linfonodale nel collo.	3	Positiva forte
	Indicazione assoluta se cN2/N3.	1	Positiva forte
Studio degli effetti collaterali delle terapie	Esami ematici di funzionalità tiroidea (se RT su collo) e asse ipotalamo/ipofisario (se RT su base cranio).	3	Positiva forte
	Valutazione endoscopica della deglutizione.	3	Positiva forte
	Ecodoppler tronchi sovraortici se RT su collo.	3	Positiva forte
EBV DNA plasmatico quantitativo	Per carcinomi rinofaringei EBV-correlati:		
	1. da 1 a 4 settimane dalla fine delle terapie 2. annualmente nel follow-up.	3 4	Positiva debole Positiva debole
Survivorship care	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e dall'alcol e l'adozione di stili di vita salutari.	1	Positiva forte
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": PET, ecografia addominale, ecocardiografia; imaging del sistema nervoso centrale; marcatori ematici.	4	Negativa debole

Bibliografia

Testi oncologici di riferimento

- De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology (8th edition). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008
- Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al, editors. Principles and practice of radiation oncology (4th edition). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.
- Bernier J, editor. Head and Neck cancer: multimodality management. Springer Science+Business Media LLC, 2011.
- Licitra L, Olmi P, editors. Tumori della Testa e del Collo. Integrazione terapeutica nella conservazione della funzione d'organo. Springer Verlag, 2011.

Linee guida di riferimento disponibili on-line

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck cancers. Disponibili all'indirizzo <http://www.nccn.org/professionals/physician>.
- National Cancer Institute (NCI). Physician Data Query (PDQ). Disponibile all'indirizzo <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment>.
- Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale per i tumori di testa e collo. Disponibili all'indirizzo www.aiocc.it
- La diagnostica per immagini – Linee Guida Nazionali di riferimento (SIRM). Disponibili all'indirizzo www.sirm.org

- Linee Guida/Raccomandazioni Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO): www.radioterapiaitalia.it

Riferimenti bibliografici citati nel testo

- Alfieri S, Ripamonti CI, Marcegaglia S et al. Temporal course and predictive factors of analgesic opioid requirement for chemoradiation-induced oral mucositis in oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1521-7.
- Ang KK, Berkey BA, Tu X et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002;62:7350-6.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):24-35.
- Bahig H, Fortin B, Alizadeh M et al. Predictive factors of survival and treatment tolerance in older patients treated with chemotherapy and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2015;51:521-8.
- Barry CP, Ahmed F, Rogers SN et al. Influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:1176-80.
- Basch E, Pugh SL, Dueck AC et al. Feasibility of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events via the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) in a Chemoradiotherapy Cooperative Group Multicenter Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):409-418.
- Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(9):dju244.
- Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: A randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:13-20.
- Benasso M. Induction chemotherapy for squamous cell head and neck cancer: a neverending story? *Oral Oncol*. 2013;49:747-52.
- Bentzen SM, Atasoy BM, Daley FM et al. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5560-7.
- Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
- Bernier J, Bonner J, Vermorken JB et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2008;19:142-9.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck*. 2005;27:843-50.
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumor site. *Radiother Oncol*. 2011;100:33-40.
- Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al.; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2854-60.
- Boero IJ, Paravati AJ, Xu B et al. Importance of radiation oncologist experience among patients with head-and-neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:684-90.
- Bölke E, Gerber PA, Lammering G et al. Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab. *Strahlenther Onkol*. 2008;184:105-10.
- Bonner J, Giralt J, Harari P et al: Cetuximab and radiotherapy in laryngeal preservation for cancers of the larynx and hypopharynx: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(9): 842-849).
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21-8.

- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
- Bossi P, Resteghini C, Paielli N, Licitra L, Pilotti S, Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(45):74362-74379.
- Bossi P, Miceli R, Locati LD et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2820-2826.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368:843-54.
- Bourhis J, Sire C, Graff P et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:145-53.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR et al. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck*. 2002;24:198-206.
- Braakhuis BJ, Taber MP, Kummer JA et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63:1727-30.
- Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 15;66(4):975-80. Epub 2006 Sep 11.
- Budach W, Bölke E, Kammers K et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol*. 2016;118:238-43.
- Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:131-42.
- Burtness B, Harrington KJ, Greil R et al. KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Ann Oncol*. 2018;29(suppl_8).
- Burtness B, Haddad RI, Dini J, et al. Afatinib vs Placebo as Adjuvant Therapy After Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 13. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1146. [Epub ahead of print]
- AIRTUM Working Group, Busco S, Buzzoni C, et al. Italian cancer figures--Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev*. 2016;40(1 Suppl 2):1-120.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C; International Union Against Cancer (UICC) editors. *TNM – Classification of malignant tumours (8th edition)*. New York, USA: Wiley Blackwell, 2016.
- Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F et al. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer*. 2010 Apr;18(4):433-7.
- Caudell JJ, Ward MC, Riaz N et al.; Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Volume, dose, and fractionation considerations for IMRT-based reirradiation in head and neck cancer: a multi-institution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):606-617.
- Cereda E, Cappello S, Colombo S et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018 Jan;126(1):81-88
- Chan AT, Leung SF, Ngan RK et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Apr 6;97(7):536-9.
- Chang PH, Yeh KY, Huang JS, Chen EY, Yang SW, Wang CH. Chemoradiotherapy in elderly patients with advanced head and neck cancer under intensive nutritional support. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(3):228-35.
- Charbotel B, Fervers B, Droz JP. Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 May;90(2):99-134
- Cohen EE, Karrison T, Kocherginsky M et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2735-43.
- Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:203-39.
- Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C et al. KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):156-167.

- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-44.
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:1198-205.
- Cosway B, Drinnan M, Paleri V. Narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Head Neck.* 2016;38:E2358-67.
- Cyprian FS, Al-Farsi HF, Vranic S et al. Epstein-Barr Virus and Human Papillomaviruses Interactions and their role in the Initiation of Epithelial-Mesenchymal transition and cancer progression. *Front Oncol* 2018;8:111.
- D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:521-9.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al. Case-control study of human papilloma virus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1944-56
- Datema FR, Ferrier MB, Baatenburg de Jong RJ et al. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2011 Sep;47(9):910-4.
- De Crevoisier R, Bourhis J, Dometge C et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:3556-62.
- De Flora S, La Maestra S. Epidemiology of cancers of infectious origin and prevention strategies. *J Prev Med Hyg.* 2015 Jun 10;56(1):E15-20
- De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:147-66.
- Deasy JO. Radiotherapy dose-volume effect on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:58-63
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Wolf GT, Fisher SG, Hong WK. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-90.
- Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy—final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Annals of Oncology* 29: 2105–2114, 2018
- Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, Dowling D. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol.* 1996;41:203-7.
- Ebrahimi A, Gil Z, Amit M et al. International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Dec;140(12):1138-48
- El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al, editors. WHO Classification of Head and Neck Tumors (4th edition). Lyon, France: IARC, 2017.
- 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.* 1999;45:577-87.
- Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3365-73.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375:1856-67.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol.* 2018;81:45-51.
- Fietkau R, Lautenschlager C, Sauer R et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high risk SCCA of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24 Suppl18:Abstract 5507.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091-8.
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long term results of RTOG 91-11: a comparison of three non surgical treatment strategies to preserve the larynx in locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:845-52.
- Garofolo S, Piazza C, Del Bon F et al. Intraoperative narrow band imaging better delineates superficial resection margins during transoral laser microsurgery for early glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124:294-8.
- Gatta G, Botta L, Sánchez MJ et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer.* 2015 Oct;51(15):2130-2143

- Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab-radiotherapy is not superior to concurrent chemo-radiotherapy for head and neck carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 17;JCO2017762591. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2591.
- Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017;28:2206-12.
- Gillison M. HPV and its effect on head and neck cancer prognosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8:680-2.
- Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:709-20.
- Gillison ML, D'Souza G, Wezra W et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:407-20.
- Gillison ML, Zhang Q, Jordan R et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2102-11.
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):40-50.
- Giralt J, Trigo J, Nuyts S et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:221-32.
- Goodwin WJ Jr Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000 Mar;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
- Ghosh-Laskar S, Yathiraj PH, Dutta D et al. Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1481-7.
- Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer*. 2017 Dec 15;123(24):4841-4850.
- Greco A, Orlandi E, Mirabile A et al. Italian version of the M.D. Anderson Symptom Inventory--Head and Neck Module: linguistic validation. *Support Care Cancer*. 2015;23:3465-72.
- Guigay J, Fayette J, Mesia R et al. TPExtreme randomized trial: TPEX versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 6002)
- Gupta T, Agarwal J, Jain S et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiation Oncol*. 2012;104:343-8.
- Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Concomitant chemoradiotherapy versus altered fractionation radiotherapy in the radiotherapeutic management of locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: an adjusted indirect comparison meta-analysis. *Head Neck*. 2015;37:670-6.
- Gupta T, Master Z, Kannan S et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Nov;38(11):2083-95.
- Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:257-64.
- Haddad RI, Posner M, Hitt R, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1130-1140.
- Harari PM, Harris J, Kies MS et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol*. 2014;32:2486-95.
- Harrington K, Temam S, Mehanna H et al. Postoperative adjuvant lapatinib and concurrent chemoradiotherapy followed by maintenance lapatinib monotherapy in high-risk patients with resected squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4202-9.
- Harris JP, Chen M, Orosco RK et al. Association of Survival With Shorter Time to Radiation Therapy After Surgery for US Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr 1;144(4):349-359.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:777-89.
- Henriques De Figueiredo B, Fortpied C, Menis J et al. Long term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation. *Eur J Cancer*. 2016;65:109-12.

- Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:216-25.
- Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Mita et al. Quantitative survival impact of composite treatment delays in head and neck cancer. *Cancer.* 2018 Aug 1;124(15):3154-3162.
- Howaldt HP, Frenz M, Pitz H. Proposal for a modified T-classification for oral cancer. The DOSAK. *J Craniomaxillofac Surg.* 1993;21:96-101.
- Huang S, Hwang D, Lockwood G et al. Predictive value of tumor thickness for cervical metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer.* 2009;115:1489-97.
- Huang S, O'Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18:40.
- Huang S, Perez-Ordóñez B, Liu FF et al. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):276-83
- Hubert Low TH, Gao K, Elliott M, Clark JR. Tumor classification for early oral cancer: re-evaluate the current TNM classification. *Head Neck.* 2015;37:223-8.
- International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140:1138-48.
- Janoray J, Pointreau Y, Garaud P et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108.
- Janot F, De Raucourt D, Benhamou E et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5518-23.
- Kish JA, Zhang Q, Langer CJ et al. The effect of age on outcome in prospective, phase III NRG Oncology/RTOG trials of radiotherapy (XRT) +/- chemotherapy in locally advanced (LA) head and neck cancer (HNC). *J Clin Oncol.* 2015;33 Suppl15:Abstract 6003.
- Koyfman SA, Adelstein DJ. Enteral feeding tubes in patients undergoing definitive chemoradiation therapy for head-and-neck cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:581-9.
- Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, Kodaira T, Hayashi R, Ishikura S, et al. Randomized phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan clinical oncology group study (JCOG1008). *Jpn J Clin Oncol.* 2014; 44:770-4
- Kutler D, Auerbach AD, Satagopan J et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:106-12.
- Lacas B, Bourhis J, Overgaard J et al; MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1221-1237.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al.; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453-61.
- Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DH et al. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2009 Feb;90(2):189-95.
- Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr.* 2013 Oct;32(5):671-8.
- Lee JY, Sun JM, Oh DR et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):244-50.
- Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012;23:2708-14.
- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:890-9.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or biotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31:853-9.
- Lefebvre J, Rolland F, Tesselaaar M et al. Phase III randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:142-52.

- Li Y, Taylor JMG, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:660-9.
- Liang HU, Xia WX, Lv X et al. Concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3 multicentre randomised controlled trial (ChiCTR-TRC-12001979). *J Clin Oncol.* 2017;35 Suppl15:Abstract 6006.
- Licitra L, Bonomo P, Sanguineti G, et al. Different view on larynx preservation evidence-based treatment recommendations. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1376-1377.
- Licitra L, Haddad RI, Even C et al. EAGLE: A phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 6012).
- Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:122-37.
- Locher JL, Bonner JA, Carroll WR et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011 May;35(3):365-74.
- Machtay M, Moughan J, Trotti A et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:3582-9.
- Mayo C, Martel MK, Marks LB et al. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S28-35.
- Maggiore RJ, Curran EK, Witt ME, Haraf DJ, Vokes EE, Cohen EE. Survival and selected outcomes of older adults with locally advanced head neck cancer treated with chemo radiation therapy. *J Geriatric Oncol* 2013;4(4):327-33.
- Magrini SM, Buglione M, Corvò R et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:427-35.
- McDonald MW, Lawson J, Garg MK et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1292-8.
- Mehanna H, Wong WL, McConkey CC et al. PET-CT Surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2016;374:1444-54.
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTe HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019 Jan 5;393(10166):51-60.
- Mesía R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2010 Oct;21(10):1967-73.
- Mesia R, Henke M, Fortin A et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:208-20.
- Mirabile A, Airoidi M, Ripamonti C et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: clinical practical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:100-6.
- Mirabile A, Numico G, Russi EG et al. Sepsis in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;95:191-213.
- Moye VA, Chandramouleeswaran S, Zhao N et al. Elderly patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and the benefit of multimodality therapy. *Oncologist.* 2015;20:159-65.
- Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA et al. Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2016;34:169-78.
- Nason RW, Binahmed A, Pathak KA et al. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107:625-9.
- Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the radiation therapy oncology group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32:3858-3867.
- Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2019 Aug 12. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30410-3. [Epub ahead of print]
- Noronha V, Joshi A, Patil VM et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1064-1072.

- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid sparing intensity-modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentric randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:127-36.
- Ojo B, Genden EM, Teng MS et al. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral Oncol.* 2012;48:923-37.
- Ong SC, Schöder H, Lee NY et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med.* 2008;49:532-40.
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Sep 20;362(9388):933-40.
- Pedicini P, Nappi A, Strigari L et al. Correlation between EGFR expression and accelerated proliferation during radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2012 Aug 24;7:143.
- Perri F, Ionna F, Muto P et al. Genetics and management of locally advanced carcinomas of the head and neck: role of altered fractionation radiotherapy. *Future Sci OA.* 2018 Oct 26;5(1):FSO347.
- Petkar I, Rooney K, Roe JW et al. DARS: a phase III randomised multicentre study of dysphagia- optimised intensity- modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity- modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer. *BMC Cancer.* 2016 Oct 6;16(1):770.
- Piazza C, Del Bon F, Paderno A et al. The diagnostic value of narrow band imaging in different oral and oropharyngeal subsites. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:3347-53.
- Pessi MA, Necchi A, Bossi P et al. Nausea and vomiting during the first 3 intercycle periods in chemo-naive cancer patients receiving moderately/highly emetogenic therapy. *Tumori.* 2015;101:692-6.
- Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W et al. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer.* 1996;32A:2075-81.
- Pignon JP, Le Maître A, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:4–14.
- Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Metanalyses of chemotherapy in head and neck cancer: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:S112-4.
- Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2552-61.
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:498-506.
- Porceddu SV, Pryor DI, Burmeister E et al. Results of a prospective study of positron emission tomography directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck.* 2011;33:1675-82.
- Posner MR, Norris CM, Wirth LJ et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol.* 2009;20:921-7.
- Pow EH, Kwong DL, McMillan AS et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Nov 15;66(4):981-91
- Powles T, Powles J, Nelson M et al. Head and neck cancer in patients with human immunodeficiency virus-1 infection: incidence, outcome and association with Epstein-Barr virus. *J Laryngol Otol.* 2004;118:207-12.
- Purgina B, Pantanowitz L, Seethala RR. A review of carcinomas arising in the head and neck region in HIV-positive patients. *Patholog Res Int.* 2011;2011:469150.
- Reich M, Licitra L, Vermorken JB et al. Best practice guidelines in the psychosocial management of HPV-related head and neck cancer: recommendations from the European Head and Neck Cancer Society's Make Sense Campaign. *Ann Oncol.* 2016;27:1848-54.
- Rischin D, Harrington KJ, Soulieres D et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 6000).
- Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31:639-55.
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:751-8.

- Robertson C, Robertson AG, Hendry JH et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:319-29.
- Rogers SN, Semple C, Babb M, Humphris G. Quality of life considerations in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130:S49-52.
- Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2636-43.
- Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 Phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2016;34:1300-8.
- Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS et al. Final report of a prospective randomized trial to evaluate the dose-response relationship for postoperative radiation therapy and pathologic risk groups in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(5):1002-1011.
- Russi EG, Moretto F, Rampino M et al. Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:167-82.
- Russi E, Merlano M, Comino A, Numico G. Ultrathin hydrocolloid dressing in skin damaged from alternating radiotherapy and chemotherapy plus cetuximab in advanced head and neck cancer (G.O.N.O. AlterRCC Italian Trial): in regard to Macmillan et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:864-872). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:638-9.
- Saraswathula A, Chen MM, Colevas AD, Divi V. Assessing Care Value for Older Patients Receiving Radiotherapy With or Without Cisplatin or Cetuximab for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Oct 17.
- Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol.* 1998;34:270-5.
- Schindler A, Denaro N, Russi EG et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:372-84.
- Siddiqui F, Gwede CK. Head and neck cancer in the elderly population. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22:321-33.
- Siu LL, Waldron JN, Chen BE et al. Effect of standard radiotherapy with cisplatin vs accelerated radiotherapy with panitumumab in locoregionally advanced squamous cell head and neck carcinoma: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4510. [Epub ahead of print]
- Siu LL, Even C, Mesía R et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):195-203.
- Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1994;12(8):1592-9.
- Spencer SA, Harris J, Wheeler RH et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:1299-304.
- Spiro RH, Huvos AG, Wong JY et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986;152:345-50.
- Sulman EP, Schwartz DL, Le TT et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer – Disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:399-409.
- Szturz P, Wouters K, Kiyota N et al. Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. *Front Oncol.* 2019 Feb 21;9:86
- Szturz P, Cristina V, Herrera Gómez RG et al. Cisplatin Eligibility Issues and Alternative Regimens in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Front Oncol.* 2019 Jun 11;9:464.
- Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol.* 2002;161:1051-60.
- Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1983-91.
- Tao Y, Auperin A, Sire C et al. Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-01 Phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2018;JCO2017762518.

- Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* 2015;44:169-85.
- Tortochaux J, Tao Y, Tournay E et al. Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. *Radiother Oncol.* 2011;100:70-5.
- Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1-12
- Trotti A, Harris J, Gillison M et al. NRG-RTOG 1016: Phase III trial comparing radiation/cetuximab to radiation/cisplatin in HPV-related cancer of the oropharynx. *ASTRO Annual Meeting, LBA4 Volume 102, Issue 3, Supplement, Int J Rad Oncol Biol Phys* 2018
- Tsan DL, Lin CY, Kang CJ et al. The comparison between weekly and three-weekly cisplatin delivered concurrently with radiotherapy for patients with postoperative high-risk squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Radiat Oncol.* 2012 Dec 18;7:215. doi: 10.1186/1748-717X-7-215.
- Van den Wyngaert T, Helsen N, Carp L et al. Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head-and-Neck Squamous Cell Cancer: The ECLYPS Study. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 20;35(30):3458-3464
- Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:960–71.
- Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging early after chemoradiotherapy to monitor treatment response in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1098–107.
- Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ et al. A multi-institutional comparison of SBRT and IMRT for definitive reirradiation of recurrent or second primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):595-605.
- Vatca M, Lucas JT, Laudadio J et al. Retrospective analysis of the impact of HPV status and smoking on mucositis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Oral Oncol.* 2014;50(9):869-76.
- Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 May 1;74(1):1-8.
- Vermorken J, Mesia R, Rivera F et al. Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;339:1116-27.
- Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:697-710.
- Ward MC, Riaz N, Caudell JJ et al.; Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Refining patient selection for reirradiation of head and neck squamous carcinoma in the IMRT era: a multi-institution cohort study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):586-594.
- Würdemann N, Wagner S, Sharma SJ et al. Prognostic impact of AJCC/UICC 8th edition new staging rules in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 2017;7:129.
- Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2019 Jan;107:142-152.
- Zhao Y, Liu W, Sun M et al. Impact of age on the overall survival benefits of anti-EGFR-containing regimens in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Mar;135:39-46.
- Zumsteg ZS, Luu M, Kim S et al. Quantitative lymph node burden as a 'very-high-risk' factor identifying head and neck cancer patients benefiting from postoperative chemoradiation. *Ann Oncol.* 2019 Jun 5. doi: 10.1093/annonc/mdz172. [Epub ahead of print]

2. Carcinoma della rinofaringe

2.1 Introduzione

Il carcinoma della rinofaringe è una forma peculiare di tumore del distretto cervico-facciale dal punto di vista epidemiologico, eziologico e clinico che presenta una bassa incidenza in Europa, seppure con variazioni tra nord e sud (incidenza più elevata nel bacino Mediterraneo) [Chang et al, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006, Xiao et al, Am J Epidemiol 2018]. Nonostante, in generale, la sua insorgenza non sembri correlare con i tipici fattori di rischio (etilismo e tabagismo), vi è una recente evidenza preclinica a favore del fumo di sigaretta quale cofattore nella riattivazione di EBV e dei processi cellulari che portano poi allo sviluppo del tumore.

Il carcinoma della rinofaringe è una malattia caratterizzata da una marcata tendenza alla progressione locale (parafaringea, fosse nasali, base cranica), regionale (linfonodale cervicale) e a distanza (metastasi ematogene prevalentemente allo scheletro, al fegato, linfonodi extraregionali e al polmone). L'esordio clinico è generalmente caratterizzato dai tipici sintomi locali (ipoacusia, ostruzione nasale, deficit dei nervi cranici), oppure dalla comparsa di adenopatie al collo, frequentemente bilaterali ai livelli posteriori (2b e 5a). L'ipoacusia monolaterale da ostruzione dell'ostio della tuba di Eustachio è molto spesso il primo e a lungo misconosciuto sintomo.

Dal punto di vista istopatologico si comprendono nella definizione "carcinoma della rinofaringe" solo le forme derivanti dall'epitelio colonnare ciliato di tipo respiratorio, si tratta di una forma comunque spino cellulare con gradi variabili di produzione di cheratina e quindi di differenziazione. La classificazione WHO più recente prevede i seguenti tre tipi istologici: carcinoma non cheratinizzante (differenziato o indifferenziato), carcinoma spinocellulare cheratinizzante, carcinoma spinocellulare basaloide [El-Naggar et al, WHO 4th edition IARC 2017].

I fattori prognostici principali sono lo stadio di N e di T e l'istopatologia (prognosi migliore per gli stadi iniziali e per le forme non cheratinizzanti).

2.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale di malattia è indispensabile disporre dell'esito di una visita specialistica ORL con fibroendoscopia, nonché di una RM (o di una TC) recenti che studino adeguatamente sia la base cranica sia tutto il collo. La RM è provvista di maggior potere di risoluzione del contrasto, soprattutto a livello dei tessuti molli, ma la TC potrebbe visualizzare meglio l'eventuale coinvolgimento macroscopico di strutture ossee; i due esami sono pertanto complementari. Tuttavia, a parte casi selezionati, non è indispensabile prescriverli entrambi, considerando comunque la RM come l'esame di prima scelta. Lo studio dei linfonodi del collo può essere utilmente integrato con l'ecografia. La TC-PET-FDG può fornire ulteriori informazioni sull'estensione loco-regionale di malattia, oltre a rappresentare l'esame con migliore sensibilità diagnostica per la stadiazione a distanza (vedi parte generale) [Licitra L et al, Crit Rev Oncol Hematol 2003].

La presenza del virus nelle cellule tumorali può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali (es. sarcomi e linfomi). Inoltre la valutazione del numero di copie del virus (EBV DNA quantitativo) nel plasma rappresenta un indicatore prognostico importante [Lin et al, N Engl J Med 2004, Le et al, Clin Cancer Res 2013, Kim et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017, Alfieri et al, Oncotarget 2017]. La PCR quantitativa, anche se condotta in laboratori altamente qualificati, può presentare un'ampia variabilità nei risultati. Pertanto, l'utilizzo di standard di calibrazione potrebbe aiutare a ridurre tale variabilità.

2.3 Indicazioni terapeutiche generali

La radioterapia è tradizionalmente il trattamento elettivo per i carcinomi della rinofaringe, avendo essa potenzialità curative in tutti gli stadi di malattia non metastatici. È fortemente suggerito il ricorso a IMRT non solo per la riduzione della tossicità tardiva, ma anche per il potenziale miglioramento dei risultati oncologici [Xia et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, Kam et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003, Pow et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, Pow et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012, Kam et al, J Clin Oncol 2007, Zhang et al, Oral Oncol 2015].

La chirurgia, oltre che particolarmente complessa in tal sede, non è mai il trattamento di prima scelta, se non per forme istologiche poco radio-responsive [Castelnuovo et al, Otolaryngol Head Neck Surg 2013].

2.3.1 Trattamento degli stadi I e II

Nel I stadio è indicato il solo trattamento radiante.

Nello stadio II, ossia in presenza di invasione dello spazio paravertebrale e della fascia vertebro-basilare, è stato concluso un unico studio randomizzato che ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale della chemio radioterapia rispetto alla sola RT [Chen et al, J Natl Cancer Inst 2011]. Lo studio ha utilizzato la vecchia classificazione TNM (VII edizione) e inoltre ha utilizzato una tecnica RT 2D. Una metanalisi di 11 studi (10 retrospettivi e 1 randomizzato) che hanno incluso pazienti in stadio II (2138 casi) ha concluso che IMRT risultò maggiormente efficace della CT/RT con modalità 2D [Xu et al, J Cancer 2017].

2.3.2 Trattamento degli stadi III-IVB

Negli stadi III e IV A/B la chemioterapia viene sempre utilizzata in concomitanza al trattamento radiante ma anche somministrata prima o dopo il completamento dello stesso.

Il trattamento farmacologico concomitante consigliato è il cisplatino 100 mg/m² ogni 3 settimane [Lee et al, Radiother Oncol 2016]. Questa evidenza è sostenuta da diversi studi randomizzati raccolti in quattro meta-analisi [Baujat et al, Cochrane Database Syst Rev 2006, Langendijk et al, J Clin Oncol 2004, Blanchard et al, Lancet Oncol 2015, Chen et al, Radiother Oncol 2015] che hanno confermato l'utilità dell'approccio chemio-radiante nei casi localmente avanzati, con un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da eventi, maggior controllo loco regionale e a distanza, e un guadagno in termini assoluti di sopravvivenza a 5 anni. Riguardo la schedula di somministrazione del cisplatino concomitante, uno studio di non inferiorità presentato ad ASCO 2017 [Liang et al, J Clin Oncol 2017] e non ancora pubblicato, ha confrontato il cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/mq x 6 settimane con 2 cicli di cisplatino 100 mg/mq trisettimanale in 526 pazienti in stadio III-IVB. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità sia in termini di PFS che di OS delle due schedule di trattamento rilevando un profilo di tossicità più favorevole in termini di leucopenia e piastrinopenia nel braccio che prevedeva due cicli di cisplatino trisettimanale. Un limite dello studio è il follow-up di soli 24 mesi.

Un altro studio cinese randomizzato di non inferiorità che ha comparato cisplatino e radioterapia a nedaplatino e radioterapia ha evidenziato risultati sovrapponibili a fronte di una minore tossicità di grado G3 e 4 a favore del braccio di trattamento concomitante con nedaplatino [Tang et al, Lancet Oncol 2018]

Riguardo il trattamento chemioterapico di induzione o adiuvante, sempre la meta-analisi di Blanchard et al. mostrava un vantaggio per la chemio-radioterapia concomitante seguita da chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chemio-radioterapia, mentre non rilevava evidenza chiara che la chemioterapia di induzione aggiungesse alcun beneficio di sopravvivenza quando confrontata con il trattamento concomitante chemio-radioterapico.

Una network metanalisi successiva [Ribassin-Majed et al, J Clin Oncol 2017] è giunta alla conclusione che la chemioradioterapia concomitante seguita da chemioterapia adiuvante permetteva di ottenere la migliore sopravvivenza globale e la migliore sopravvivenza libera da progressione, mentre il miglior controllo a distanza (sopravvivenza libera da metastasi) si otteneva con la chemioterapia di induzione seguita dal trattamento concomitante. Poiché però i limiti di confidenza degli HR di entrambe le opzioni (adiuvante e

induzione) e di CT/RT esclusiva si sovrapponevano, nessuno dei risultati risultava statisticamente significativo.

Una seconda network metanalisi [You et al, Theranostic 2017] su 7940 pazienti trattati in 27 studi pubblicati fino al 2017 concludeva che la terapia di induzione seguita da CT/RT risultava piu' efficace in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza libera da metastasi a distanza quando la RT impiegata era la IMRT (eseguita su 1778 casi negli studi analizzati) rispetto a CT/RT seguita da CT adiuvante o CT/RT esclusiva. Al contrario CT/RT seguita da CT adiuvante risultava migliore in termini di sopravvivenza libera da ricaduta loco-regionale.

Nel 2017 Chen et al. hanno presentato all'ASCO Annual Meeting uno studio di fase III che ha confrontato la chemioterapia di induzione secondo schema PF seguita dalla chemio radioterapia rispetto alla sola chemio radioterapia su 476 pazienti con carcinoma del rinofaringe in stadio III-IVB (esclusi T3N0-1) dimostrando un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia a tre anni e in sopravvivenza libera da malattia metastatica a distanza senza un vantaggio significativo in sopravvivenza globale ed una maggiore incidenza di tossicità ematologica e mucosa nel braccio di chemioterapia di induzione seguita da chemio radioterapia rispetto alla sola chemio radioterapia [Chen MY et al, J Clin Oncol 2017].

Si pone quindi il problema del corretto timing per l'aggiunta della chemioterapia rispetto al trattamento CT/RT (adiuvante o di induzione) in relazione all'obiettivo della cura ed al profilo di rischio del singolo caso (vedi quesito GRADE dedicato-Capitolo 3, per la determinazione della forza della raccomandazione).

A rafforzare il ruolo della chemioterapia di induzione vi è uno studio recente di fase III recentemente presentato e pubblicato su 480 pazienti con carcinoma del rinofaringe localmente avanzato che randomizzava a chemioterapia di induzione con cisplatino e gemcitabina per tre cicli seguito da chemio-radioterapia concomitante rispetto alla chemio radioterapia da sola. Lo studio ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da recidiva a favore del braccio sperimentale [Zhang et al, New J Engl Med 2019].

Tutti i singoli studi in generale dimostrano un significativo beneficio della chemioterapia di induzione in termini di sopravvivenza libera da progressione, in sopravvivenza globale e nel controllo a distanza in paragone alla chemioradioterapia esclusiva anche con l'aggiornamento dei risultati a lungo termine [Yang Q et al, Eur J Cancer 2019, Li WF et al. Int J Cancer 2019]. In particolare lo studio di Li et al. ha rilevato anche un significativo beneficio in termini di controllo locoregionale. In tutti gli studi il cisplatino concomitante veniva eseguito per 3 cicli alla dose di 80-100 mg/mq per singola somministrazione. La compliance al cisplatino concomitante è risultata peggiore, come prevedibile, nei pazienti pretrattati con la chemioterapia di induzione principalmente a causa di tossicità ematologica, tuttavia non si è rilevata maggiore incidenza di altri eventi avversi di grado elevato durante il trattamento concomitante.

Da notare come gli studi utilizzino diversi regimi di chemioterapia di induzione: in particolare TPF (a dosi piu' basse rispetto a quelle utilizzate nella preservazione d'organo) per tre cicli, Cisplatino + 5-fluorouracile per due cicli e Cisplatino + Gemcitabina per tre cicli nello studio piu' recente. Ad oggi quindi tutti i tre regimi di chemioterapia di induzione possono essere considerati adeguati.

Riguardo invece la chemioterapia adiuvante e la possibilità di intensificare il trattamento dopo il completamento del trattamento concomitante, sarebbe utile selezionare i pazienti che possono avvantaggiarsi di tale modalità, considerando l'incidenza di eventi avversi e la scarsa compliance rilevata con tale modalità di trattamento soprattutto dopo chemio-radioterapia concomitante. Uno studio randomizzato non ha tuttavia riportato alcun vantaggio nel trattare i pazienti con EBV plasmatico persistentemente elevato al termine del trattamento locoregionale (radioterapia ±chemioterapia concomitante) con terapia adiuvante (cisplatino e gemcitabina per sei cicli) rispetto alla sola osservazione [Chan et al, J Clin Oncol 2018]. È in corso uno studio (Asia/USA) che intende rispondere allo stesso quesito.

In assenza di studi di fase III di confronto diretto tra chemioterapia di induzione e chemioterapia adiuvante, entrambe le opzioni di trattamento sono da considerarsi adeguate per i pazienti con malattia in stadio III-IVB ad elevato rischio di metastasi a distanza.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	Nei pazienti con carcinoma della rinofaringe la radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. La chirurgia dovrebbe essere limitata all'asportazione dei residui linfonodali dopo radioterapia o al salvataggio delle ricadute regionali o locali (in alternativa alla re-irradiazione).	Positiva forte
C	Nei pazienti con carcinoma della rinofaringe in stadio II, il trattamento chemio-radioterapico concomitante può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla radioterapia esclusiva	Positiva debole
A	Nei pazienti con carcinoma della rinofaringe stadio III e IV A/B la chemioterapia con cisplatino 100 mg/m ² ogni 3 settimane in concomitanza alla radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al trattamento radiante	Positiva forte

* opinione espressa dal panel

Certezza delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	<p><i>Nei pazienti con tumore della rinofaringe in stadio III-IV A-B il trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia del trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D, nei pazienti con tumore del rinofaringe in stadio III-IV A-B" sono state analizzate secondo metodologia GRADE.</i></p>	Positiva forte

Certezza delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	<p><i>Nei pazienti con tumore della rinofaringe stadio III-IV A-B la chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla chemio-radioterapia seguita dalla chemioterapia adiuvante.</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della chemioterapia di induzione nei pazienti con tumore del rinofaringe stadio III-IV A-B rispetto alla chemioterapia adiuvante" sono state analizzate secondo metodologia GRADE.</i></p>	Positiva debole

2.4 Note di tecnica radioterapica

Per la definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alle linee guida AIRO su www.radioterapiaitalia.it (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo) [Merlotti et al, Radiat Oncol 2014].

2.5 Risultati attesi

Nonostante la rarità della malattia nei paesi occidentali sono disponibili molti dati in letteratura [Orlandi et al, Future Oncol 2013]; i risultati pubblicati vanno però interpretati con cautela in relazione alla possibile variabilità geografica di alcune caratteristiche della malattia (ad es. la tipologia istologica) e, presumibilmente, anche la storia naturale e la responsività ai trattamenti. Ulteriore fattore di difficoltà è stato l'aggiornamento del TNM nel corso degli anni che ha cambiato significativamente alcune definizioni e i raggruppamenti per stadio rispetto all'edizione precedente del 1987.

È ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza globale a 5 anni del 70-80% per gli stadi I e II e del 50-60% per gli stadi avanzati (stadio III e IV) [Gabani et al, Cancer Med 2018]. Considerando i dati più recenti della letteratura ed il miglioramento delle tecniche di trattamento, oggi è ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza superiori di circa il 10% [Licitra et al, Crit Rev Oncol Hematol 2003].

Per quanto concerne il follow-up, si rimanda alla parte generale. Nelle neoplasie EBV positive può essere considerata la determinazione plasmatica dell'EBV-DNA come marcatore di monitoraggio della malattia, sempre ricordando la mancanza di una standardizzazione [Lin et al, N Engl J Med 2004] della metodica analitica

2.6 Re-irradiazione

Il carcinoma rinofaringeo può recidivare localmente dopo un trattamento radiante, in assenza di altre localizzazioni di malattia; in questi casi, può essere posta l'indicazione ad un secondo trattamento radioterapico di salvataggio sulla regione della rinofaringe e/o della base cranica, trattamento che consente la guarigione definitiva in una percentuale limitata ma significativa di casi, in assenza di reali alternative terapeutiche. La re-irradiazione può essere effettuata con brachiterapia ad alto rateo di dose (HDR) (nelle recidive superficiali, 30 Gy in 5-6 frazioni) oppure con radioterapia esterna (es. 60 Gy, se possibile con tecniche ad elevata conformazionalità quali la 3D-CRT, l'IMRT o la stereotassi) oppure con la combinazione delle due metodiche (IMRT + boost con brachiterapia). Dosi superiori possono essere prese in considerazione in relazione al tempo trascorso dal primo trattamento e alla sede della recidiva.

Pur in assenza di dati consolidati si può ricorrere, in casi selezionati, ad un trattamento chemioterapico anche in concomitanza alla re-irradiazione.

La resezione chirurgica di recidive locali ha sempre incontrato grandi difficoltà tecniche, a cominciare dalla via di accesso. Quella infratemporale di Fisch ha oramai solo un grande significato storico [Fisch U, Laryngoscope 1983], infatti negli anni 90 del secolo scorso è stato introdotto un accesso più agevole chiamato "maxillary swing approach" che permette resezioni radicali in molti casi anche avanzati. Le casistiche accumulate, soprattutto in Cina, comprendono oramai centinaia di casi, con percentuali di guarigione locale del 74% ed una sopravvivenza globale del 62% [Wei et al, Head Neck 1991, Chan et al, Head Neck 2014].

All'inizio del 2000 sono comparse le prime segnalazioni di resezioni con accesso endoscopico endonasale. Anche in questo caso, alle casistiche europee con numeri modesti si sono aggiunte quelle asiatiche con centinaia di casi, e che, per di più, hanno dimostrato la possibilità di resecare anche recidive molto estese (rT3 e rT4) [Wong et al, Eur Arch Otorhinolaryngol 2017]. Uno studio comparativo retrospettivo su 144 casi ha dimostrato una migliore sopravvivenza globale con la resezione endoscopica rispetto alla re-irradiazione (77% vs 55%) [You et al, Radiother Oncol 2015].

La chirurgia ha un ruolo fondamentale nella asportazione di residui adenopatici al primo trattamento o in caso di comparsa di successive metastasi linfonodali [Zhang et al, Ann Surg Oncol 2011].

Malattia ricorrente e metastatica

La terapia della recidiva locale non operabile e non re-irradiabile così come la forma metastatica viene generalmente trattata con approccio sistemico.

Il trattamento standard è oggi considerato cisplatino (80 mg/mq giorno 1) e gemcitabina (1000 mg/mq giorno 1 e giorno 8) ogni 21 giorni in quanto in uno studio randomizzato ha mostrato un vantaggio in termini di PFS (mediana 7 mesi vs 5.6 mesi) rispetto a cisplatino e fluorouracile [Zhang et al, Lancet 2016]. La tossicità ematologica è stata superiore con la combinazione di cisplatino e gemcitabina registrandosi un maggiore ricorso a fattori di crescita ematopoietici, ma si sono registrate minori mucositi di grado elevato.

Naturalmente questi dati sono da applicare principalmente ai pazienti considerati cisplatino sensibili per dose totale ricevuta in precedenza e intervallo libero dalla terapia per la malattia loco-regionale.

Questa malattia viene comunque considerata chemiosensibile e per questo i pazienti vengono spesso trattati anche in seconda e successive linee di trattamento utilizzando farmaci potenzialmente attivi fra cui i taxani, le antracicline, l'ifosfamide etc. in combinazione o anche singolarmente.

L'aggiunta di cetuximab e carboplatino, in pazienti pretrattati con cisplatino, non si è dimostrata particolarmente efficace [Chan et al, J Clin Oncol 2005].

E' importante sottolineare che in letteratura sono riportati casi di pazienti lungo sopravvivenza in presenza di malattia oligometastatica per i quali un piano di cura con terapia anche locale a livello di lesioni secondarie sembra avere senso. Inoltre, è consigliata l'aggiunta al trattamento sistemico della RT locoregionale anche nei pazienti che si presentino alla diagnosi con malattia metastatica. A tal proposito recentemente al congresso ESMO 2019 sono stati presentati i dati di uno studio di fase III su 126 pazienti con carcinoma della rinofaringe stadio IVc randomizzati a ricevere chemioterapia con schema PF per un massimo di sei cicli e chemioterapia con schema PF e radioterapia loco-regionale. La sopravvivenza globale mediana nel braccio sperimentale è stata di 40.2 mesi rispetto ai 24.5 mesi nel braccio di controllo, confermando quindi che la radioterapia sulla malattia primitiva dovrebbe essere utilizzata anche nella malattia metastatica in associazione alla chemioterapia [Chen M et al, Ann Oncol 2019].

Infine sono in corso studi con farmaci immunoterapici (soprattutto inibitori di check-point immunologici), completati al momento solo in fase II [Ma et al, J Clin Oncol 2018]. La frazione dei rispondenti è dell'ordine del 20% e maggiore nei casi poco pretrattati. Sicuramente la caratterizzazione biologica della malattia potrà offrire nuove soluzioni terapeutiche personalizzate in futuro [Lin et al, Nat Genet 2014].

Figure - Carcinomi della rinofaringe**CARCINOMI DELLA RINOFARINGE****INQUADRAMENTO CLINICO E STADIAZIONE**

- Visita clinica con fibroscopia e biopsia (ricerca di EBV DNA nelle forme indifferenziate e non cheratinizzanti)
- Esame audiometrico e impedenzometrico basale
- Valutazione stato generale e nutrizionale
- Dissuasione da alcol e fumo
- OPT e valutazione odontoiatrica + eventuale bonifica dentaria

Stadiazione locale con:

- RM (Prima scelta) +/- TC per studio base cranio
- ETG collo

Stadiazione a distanza con:

- PET/TC (in alternativa, TC Total Body e Scintigrafia ossea)
- EBV-DNA plasmatico

CARCINOMI DELLA RINOFARINGE

TNM 8° EDIZIONE

T1: Tumore limitato al rinofaringe o che si estende all'orofaringe e/o alla cavità nasale senza estensione parafaringea.
T2: Tumore con estensione allo spazio parafaringeo e/o infiltrazione del muscolo pterigoide mediale, laterale o dei muscoli paravertebrali.
T3: Tumore che interessa strutture ossee della base cranica, le vertebre cervicali, le strutture pterigoidee e/o i seni paranasali.
T4: Tumore con estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, dell'ipofaringe, dell'orbita, della ghiandola parotide e/o infiltrazione oltre la superficie laterale del muscolo pterigoideo laterale

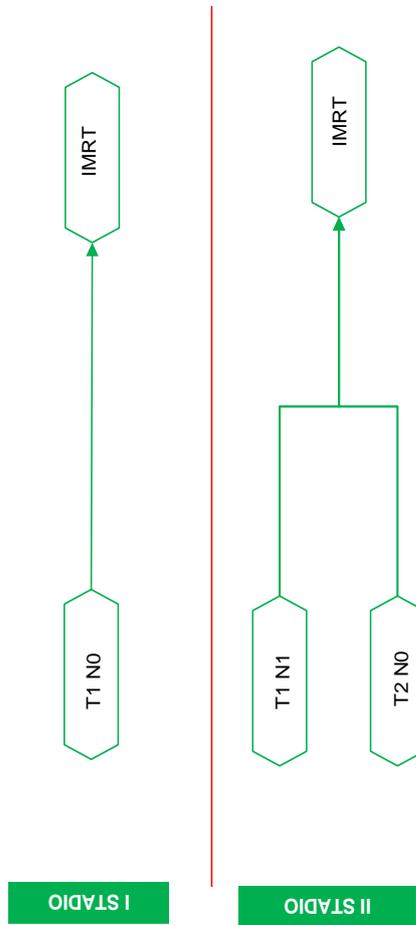
N0: assenza di metastasi linfonodali
N1: metastasi linfonodali monolaterali, nei linfonodi cervicali e/o metastasi monolaterali o bilaterali nei linfonodi retrofaringei, di dimensioni \leq a 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea
N2: metastasi linfonodali bilaterali nei linfonodi cervicali, di dimensioni \leq a 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea
N3: metastasi ai linfonodi cervicali di dimensioni $>$ 6 cm e/o estensione sotto il bordo della cartilagine cricoidea

N patologico corrisponde ad N clinico

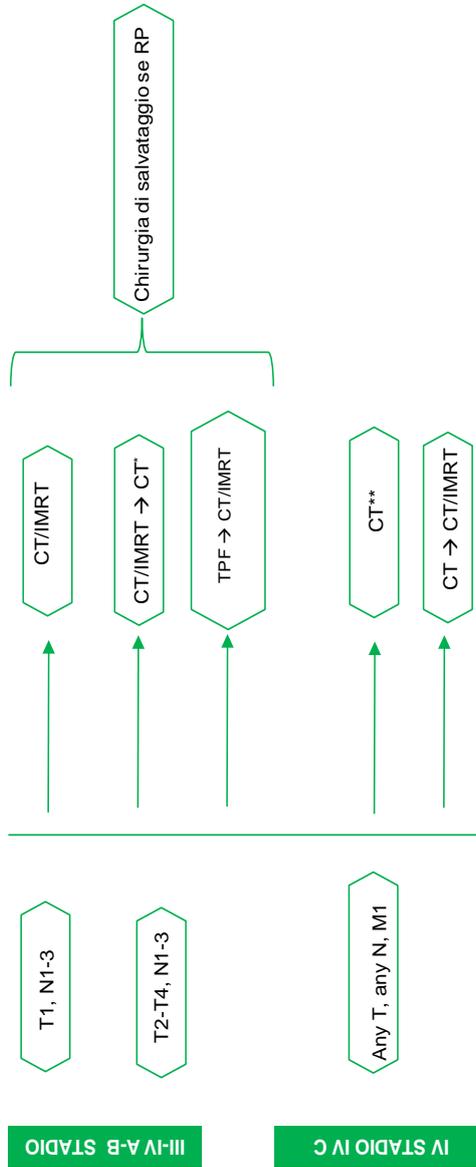
Stadiazione

Stadio I:	T1 N0
Stadio II:	T1 N1; T2 N0-1
Stadio III:	T1-2 N2, T3 N0-2
Stadio IVA:	T4 N0-2
Stadio IVB:	ogni T, N3
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

CARCINOMI DELLA RINOFARINGE



CARCINOMI DELLA RINOFARINGE



** platinum-based (CDDP+Gem, se prima linea)

CARCINOMI DELLA RINOFARINGE

FOLLOW-UP

Ogni 3-4 mesi i primi 2 anni; ogni 6 mesi il 3 e 4 anno e poi annuale fino al 5°

valutazione risposta al trattamento CT/RT (3° mese):

- Visita clinica con fibroscopia,
- TC e/o RM (I scelta) a 3 mesi dalla fine del trattamento loco - regionale; da ripetere in relazione alle criticità cliniche
- PET/TC in casi dubbi; se lesioni residue sospette, ETG Collo
- negli stadi III-IV PET/TC al 12-24° mese
- Controllo annuale funzionalità tiroidea
- Determinazione plasmatica EBV-DNA a 1 settimana dalla fine della CRT e a 6, 12, 24, 36 mesi dal termine del trattamento (dati su popolazione asiatica; opzionale su caucasici)

Bibliografia

- Alfieri S, Iacovelli NA, Marceglia S et al. Circulating pre-treatment Epstein-Barr virus DNA as prognostic factor in locally-advanced nasopharyngeal cancer in a non-endemic area. *Oncotarget*. 2017;8:47780-9.
- Baujat B, Audry H, Bourhis J et al; MAC-NPC Collaborative group. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD004329.
- Blanchard P, Lee AWM, Leclercq J et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2015;16:645-55.
- Castelnovo P, Nicolai P, Turri-Zanoni M et al. Endoscopic endonasal nasopharyngectomy in selected cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:424-30.
- Chan AT, Hsu MM, Goh BC et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin, in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3568-76.
- Chan AT, Hui EP, Ngan RKC et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;JCO201877847.
- Chan JY, To VS, Chow VL et al. Multivariate analysis of prognostic factors for salvage nasopharyngectomy via the maxillary swing approach. *Head Neck*. 2014;36:1013-7.
- Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1765-77.
- Chen YP, Sun Y, Chen L et al. Surrogate endpoints for overall survival in combined chemotherapy and radiotherapy trials in nasopharyngeal carcinoma: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Radiother Oncol*. 2015;116:157-66.
- Chen QY, Wen YF, Guo L et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1761-70.
- Chen MY, Cao SM, Yang QI et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy (NCRT+CCRT) Versus CCRT Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase III Multicentre Randomised Controlled Trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; Abs 6005).
- Chen M, You R, You-Ping L et al. Chemotherapy plus loco-regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma: a randomized, open-label, phase III trial. *Ann Oncol Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019 Abs 11080*
- El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al, editors. WHO Classification of Head and Neck Tumors (4th edition). Lyon, France: IARC, 2017.
- Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *Laryngoscope*. 1983;93:36-44.
- Gabani P, Barnes J, Lin AJ et al. Induction chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: Clinical outcomes and patterns of care. *Cancer Med*. 2018;7(8):3592-3603.
- Kam MK, Chau RM, Suen J et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:145-57.
- Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:4873-9.
- Kim KY, Le QT, Yom SS et al. Clinical utility of Epstein-Barr Virus DNA testing in the treatment of nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:996-1001.
- Langendijk JA, Leemans CR, Buter J et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2004;22:4604-12.
- Le QT, Zhang Q, Cao H et al. An international collaboration to harmonize the quantitative plasma Epstein-Barr virus DNA assay for future biomarker-guided trials in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2208-15.
- Lee JY, Sun JM, Oh DR et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother Oncol*. 2016;118:244-50.
- Li WF, Chen NY, Zhang N. et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2019 Jul 1;145(1):295-305. doi: 10.1002/ijc.32099. Epub 2019 Jan 24.
- Liang H, Xia W-X, Lv X et al. Comparison of Concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with local-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 6006)
- Licitra L, Bernier J, Bossi P et al. Cancer of nasopharynx. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45:199-213.

- Lin DC, Meng X, Hazawa M et al. The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46:866-71.
- Lin JC, Wang WY, Chen KY et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 2004;350:2461-70.
- Ma BBY1, Lim WT1, Goh BC et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1412-1418.
- 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.* 2014;9:264.
- Orlandi E, Tomatis S, Potepan P et al. Critical analysis of locoregional failures following intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Future Oncol.* 2013;9:103-14.
- Pow EH, Kwong DL, McMillan AS et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:981-91.
- Pow EH, Kwong DL, Sham JS et al. Can intensity-modulated radiotherapy preserve oral health-related quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e213-21.
- Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35:498-505. Xia P, Fu KK, Wong GW et al. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:329-37.
- Tang LQ1, Chen DP2, Guo L et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):461-473.
- Wei WI, Lam KH, Sham JS. New approach to the nasopharynx: the maxillary swing approach. *Head Neck.* 1991;13:200-7.
- Wong EH, Liew YT, Abu Bakar MZ et al. A preliminary report on the role of endoscopic endonasal nasopharyngectomy in recurrent rT3 and rT4 nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:275-81.
- Xia P, Fu KK, Wong GW et al. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Sep 1;48(2):329-37
- Xiao X, Zhang Z, Chang ET et al. Medical history, medication use, and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Am J Epidemiol.* 2018;187(10):2117-2125.
- Xu C, Zhang L-H, Chen Y-P et al. chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma. A systematic review and meta-analysis of 2138 patients. *J cancer* 2017;8(2):287-297.
- Yang Q, Cao SM, Guo L et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2019 Sep;119:87-96. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.007. Epub 2019 Aug 16.
- You R, Cao YS, Huang PY et al. The changing therapeutic role of chemo-radiotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma from two/three-dimensional radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy: a network meta-analysis. *Theranostics.* 2017; 7(19):4825-4835.
- You R, Zou X, Hua YJ et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – A case-matched comparison. *Radiother Oncol.* 2015;115:399-406.
- Zhang B, Moa Z, Dua W et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2015;51: 1041–1046.
- Zhang L, Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:1883-92.
- Zhang L, Zhu YX, Wang Y et al. Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:233-8.
- Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019; Sep 19;381(12):1124-1135

3. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO: Nei pazienti con tumore della testa e del collo di età superiore o uguale a 70 anni è raccomandabile la chemio-radioterapia concomitante versus la sola radioterapia?						
RACCOMANDAZIONE: La chemio-radioterapia concomitante rispetto alla sola radioterapia può essere raccomandata in pazienti di età >70 anni con tumore testa-collo.						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Al di sopra dei 70 anni vi sono tipologie di pazienti molto eterogenee, prevalentemente in relazione alle comorbidità e al performance status; pertanto la scelta se trattare o meno deve essere individualizzata sul singolo paziente. Inoltre i dati relativi alla qualità della vita e agli effetti dannosi legati ai trattamenti (votati dal panel come outcomes critici per prendere una decisione clinica) non sono stati riportati nella meta-analisi valutata non consentendo un bilancio beneficio/danno definitivo.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	3				3	
Implicazioni per le ricerche future: sarebbe opportuno effettuare studi dedicati nella popolazione di pazienti con età uguale o superiore a 70 anni.						
Qualità delle Evidenze A causa della non trasferibilità dei risultati di alcuni outcomes sulla popolazione di interesse la qualità globale delle evidenze è stata considerata BASSA . Inoltre per alcuni RCTs inclusi nella meta-analisi il braccio di controllo è stato inserito due volte; questo potrebbe portare a stime distorte. I dati relativi alla sopravvivenza globale si riferiscono al sottogruppo di pazienti di età >70 anni e risultano precisi ma non statisticamente significativi; diversamente, la sopravvivenza libera da ricaduta mostra un vantaggio ma include anche pazienti di età inferiore ai 70 anni (popolazione oggetto del quesito).						
Qualità globale delle evidenze: BASSA						

QUESITO: Nei pazienti con tumore dei seni paranasali in stadio III-IV A-B il trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D è il miglior trattamento?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore dei seni paranasali in stadio III-IV A-B il trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D **dovrebbe essere preso in considerazione** come prima opzione terapeutica

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Chen ha pubblicato i risultati di un studio retrospettivo monoistituzionale di tipo osservazionale su un gruppo di 127 pazienti affetti da carcinoma dei seni paranasali trattati nell'arco di 5 decenni (1960-2005) [1]. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a trattamento radioterapico (RT): dopo resezione chirurgica (82 pazienti), dopo chirurgia con residuo macroscopico (16 pazienti), con modalità pre-operatoria (9 pazienti) e 20 pazienti come trattamento esclusivo. 59 pazienti sono stati trattati con tecnica radioterapica 2-D, 45 pazienti con tecnica radioterapica 3-D e 23 sono stati sottoposti a radioterapia con tecnica ad intensità modulata (IMRT).

Per quanto riguarda gli outcome non è stata osservata una differenza in sopravvivenza, né in controllo locale rispetto alle diverse decenni fra 2-D, 3-D e IMRT.

Per quanto riguarda invece la tossicità i risultati hanno mostrato una differenza significativa in incidenza di tossicità di grado III-IV: 54% per la RT 2-D, 22% per la RT 3-D e 13% per la IMRT.

In particolare l'incidenza di tossicità oculare è risultata 0 nella IMRT vs 20% con tecnica RT 2-D e 9% con RT 3-D ($p=0,01$). La riduzione dell'udito di grado 3 o maggiore è stata osservata nel 15% dei pazienti con RT 2-D, nel 9% con RT 3-D e nel 4% con IMRT ($p=0,01$) Inoltre con IMRT è risultata assente l'incidenza di osteoradionecrosi rispetto al trattamento 2-D e 3-D.

Lo studio di Dirix è uno studio retrospettivo monoistituzionale di tipo osservazionale [2]. Sono stati valutati 80 pazienti affetti da carcinoma dei seni paranasali: 40 pazienti trattati con chirurgia seguita da radioterapia con tecnica IMRT (2003-2008) sono stati confrontati con 41 pazienti trattati con chirurgia seguita da RT 3-D (1992-2002). Lo studio ha mostrato un miglioramento dell'outcome nei pazienti trattati con IMRT rispetto a quelli trattati con RT 3-D: a 2 anni il controllo locale è stato del 76% vs 67% $p=0,06$, la sopravvivenza libera da malattia 72% vs 60%, $p=0,02$ e la sopravvivenza globale 89% vs 73% $p=0,07$. Per quanto riguarda la tossicità, nel gruppo IMRT non è stata riscontrata nessuna tossicità acuta o tardiva di grado 3 o 4, inoltre si è osservato con IMRT un miglioramento significativo del tasso di mucositi e della xerostomia rispetto alla 3-D. E' stata anche registrata una riduzione della tossicità oculare.

Data la rarità di queste neoplasie non sono disponibili studi randomizzati che supportino le evidenze. Le raccomandazioni terapeutiche sono pertanto mutate da serie retrospettive e dai risultati ottenuti in altre sedi del distretto testa collo.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6	0	0	0	6	0	0

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

Gli studi da cui sono state estrapolate le evidenze a supporto della raccomandazione sono studi osservazionali che, per definizione, partono da un livello basso di qualità. La qualità globale delle evidenze è stata giudicata molto bassa a causa del basso numero di eventi che, in definitiva, rendono i risultati imprecisi.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

QUESITO: Nei pazienti con tumore del rinofaringe in stadio III-IV A-B il trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D è il miglior trattamento?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del rinofaringe in stadio III-IV A-B il trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.						
Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<p>Nel 2014, Nader Marta ha condotto una meta-analisi che ha preso in considerazione 5 studi di fase III per un totale di 871 pazienti affetti da tumore del rinofaringe [3]. Di questi 434 sono stati trattati con tecnica ad intensità modulata e 437 con tecnica radioterapica 2D/3D.</p> <p>Gli outcome studiati sono stati la sopravvivenza globale, il controllo locale e la tossicità tardiva in particolare il tasso di xerostomia.</p> <p>Non si è osservata nessuna differenza in controllo loco regionale (3 studi) né in sopravvivenza globale (3 studi) anche se si è osservato un trend a favore del gruppo trattato con IMRT (per il controllo loco regionale: HR 1.07, 95% CI 0.93,1.23 p=0,35 con RR =1,06, 95% CI 1.00, 1.12, p=0.05); (per la sopravvivenza HR 1.12, 95% CI 0.97,1.29, p=0,11 con RR=1,15,95% CI 1.05,1.25, p=0.002). Si è invece registrato un tasso minore di xerostomia di grado 2-4 a favore dei pazienti trattati con IMRT (p<0,0001, HR=0.76, 95% CI 0.66,0.87). Anche l'utilizzo del rischio relativo non modifica il significato dell'effetto del trattamento (RR=0,36, 95% CI 0,28,0,46 p<0,00001).</p> <p>Nel 2014 Zhang ha pubblicato i risultati di una meta-analisi che ha preso in considerazione un campione di 3570 pazienti affetti da tumore del rinofaringe inclusi in 8 studi [4]. Gli outcome valutati sono stati la sopravvivenza globale, il controllo locale, la tossicità tardiva come xerostomia, trisma, neuropatia del lobo temporale.</p> <p>Il gruppo di pazienti trattato con tecnica ad intensità modulata è risultato avere una migliore sopravvivenza a 5 anni, p=0,0001 (OR=1.51; 95% CI 1,23-1,87), miglior controllo locale p=0,00001 (OR 1.94, 95% CI 1.53–2.46). Per quanto riguarda la tossicità per i pazienti trattati con IMRT si è osservato un tasso minore di xerostomia, p=0,0004 (OR 0.18, 95% CI 0.07-0.46), un tasso minore di trisma p=0.03 (OR 0.18, 95% CI 0.04–0.83) e un tasso minore di neuropatia del lobo temporale p=0.0003 (OR 0.44, 95% CI 0.28–0.69).</p> <p>In considerazione della conformazione del rinofaringe e della stretta vicinanza a strutture nobili (chiasma, lobo temporale, nervi ottici) la tecnica ad intensità modulata (IMRT) consente di ridurre la tossicità e potrebbe garantire un potenziale miglioramento dei risultati oncologici vista la possibilità di coprire meglio il target.</p>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0
Qualità delle Evidenze						
<p>La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi:</p> <p>La meta-analisi di Marta G.N. et al. [3] non presentava importanti limiti metodologici, gli autori hanno valutato il rischio di bias tramite il Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions, classificando 3 studi con un rischio di bias non chiaro, a causa di scarso reporting, e due studi ad alto rischio di bias. In particolare, la qualità delle evidenze è stata abbassata per rischio di performance e detection bias.</p> <p>La meta-analisi di Zhang B. et al [4], invece, ha incluso tre studi randomizzati e cinque non randomizzati. Data la natura della maggior parte degli studi inclusi e, inoltre, i limiti di trasferibilità dei risultati dovuta alla diversa incidenza della malattia tra popolazione caucasica e asiatica, la qualità delle evidenze di questo lavoro è stata giudicata molto bassa.</p>						
Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA						

QUESITO: Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV (escluso laringe e ipofaringe) la chemioterapia di induzione con schema TPF rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV (escluso laringe e ipofaringe) la chemioterapia di induzione con schema TPF prima della chemio-radioterapia **non dovrebbe essere presa in considerazione** come opzione terapeutica di prima intenzione.

Forza della raccomandazione: **Negativa debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio **DECIDE** pubblicato da Cohen et al. nel 2014 è uno studio di fase III che ha confrontato la chemioterapia di induzione secondo schema TPF per due cicli seguita da chemio-radioterapia con docetaxel, 5-fluorouracile ed idrossiurea versus chemio-radioterapia da sola con lo stesso schema in 285 pazienti con carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale N2-N3 [5]. Il disegno iniziale prevedeva l'inclusione di 400 pazienti, ma per scarso accrual il campione è stato ridotto a 280 pazienti arruolati. Non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (HR 0.91; 95% CI 0.59–1.41) né sopravvivenza libera da ricaduta (outcome di beneficio critico) né controllo loco-regionale (outcome di beneficio importante) con riduzione del numero di pazienti che fanno chemio-radioterapia nel braccio contenente la chemioterapia di induzione (outcome di danno critico) e con incremento delle tossicità ematologiche e mucosite di grado 3–4 (outcome di danno critico) nel braccio della chemioterapia di induzione. Inoltre, il 13% dei pazienti non arrivava a fare un trattamento concomitante dopo chemioterapia di induzione per tossicità (outcome di danno critico).

Lo studio **PARADIGM** pubblicato da Haddad et al. nel 2013 è uno studio di fase III che ha confrontato invece la chemioterapia di induzione secondo schema TPF per tre cicli seguita da chemio-radioterapia con docetaxel o carboplatino (in base al tasso di risposte osservate dopo TPF) versus chemio-radioterapia con due cicli di cisplatino trisettimanale in 145 pazienti con carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale T3–T4 o N2–N3 (esclusi pazienti T1N2) [6]. Il disegno iniziale prevedeva l'inclusione di 300 pazienti, ma per scarso accrual lo studio è stato chiuso precocemente a 145 pazienti arruolati. Non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (outcome di beneficio critico) né controllo loco-regionale (outcome di beneficio importante) con incremento delle tossicità ematologiche di grado 3–4 (outcome di danno critico) in termini di neutropenia febbrile nel braccio della chemioterapia di induzione. Lo studio non riporta il dato della quota di pazienti che non ha effettuato un trattamento concomitante dopo chemioterapia di induzione per tossicità (outcome di danno critico).

Uno studio di fase III pubblicato da Hitt et al. nel 2014 nell'ambito dello Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC) ha confrontato tre cicli di chemioterapia di induzione con schema TPF oppure tre cicli di chemioterapia di induzione con schema PF versus chemio radioterapia concomitante con tre cicli di cisplatino trisettimanale in 439 pazienti con carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale localmente avanzato [7]. Non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (outcome di beneficio critico) né sopravvivenza libera da ricaduta (outcome di beneficio critico) né controllo loco-regionale (outcome di beneficio importante) nei due bracci di chemioterapia di induzione rispetto alla chemio-radioterapia. Inoltre un 29% dei pazienti non arrivava a fare un trattamento concomitante dopo chemioterapia di induzione per tossicità (outcome di danno critico).

Infine è stato recentemente pubblicato da Ghi et al. nel 2017 lo studio italiano AVAPO-GSTTC, uno studio di fase III che ha confrontato tre cicli di chemioterapia di induzione con TPF seguiti da chemio-radioterapia concomitante con cisplatino e 5-fluorouracile per due cicli oppure seguiti da cetuximab e radioterapia versus chemio-radioterapia concomitante con cisplatino settimanale e 5-fluorouracile per due cicli oppure con cetuximab e radioterapia in 414 pazienti con carcinoma squamoso del cavo orale, orofaringe ed ipofaringe (esclusa la laringe) in stadio III-IV [8]. Ad un follow-up mediano di 44,8 mesi è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (HR 0.74, 95% CI 0.56–0.97; p=0,031) e in sopravvivenza libera da progressione (HR 0,72; 95%CI 0.56–0.93; p=0.013) con una maggiore incidenza di risposte complete nel braccio della chemioterapia di induzione (50% versus 21%) ed un miglior controllo loco-regionale.

Non vi sono state differenze in termini di tossicità ematologica e mucosite di grado 3-4 statisticamente significative tra i due bracci di trattamento (outcome di danno critico). Nello studio 9 pz non ricevono il trattamento concomitante dopo induzione per tossicità: 4 morti tossiche + 5 tossicità non fatali (outcome di danno critico)

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	1	12	1	1	12	1

Implicazioni per le ricerche future:

Dedicare trial di chemioterapia di induzione a strategie di preservazione d'organo nelle sottosedie ipofaringo-laringee e non in tutte le sottosedie di neoplasie del distretto cervico-facciale.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

Lo studio **PARADIGM** non ha completato l'arruolamento ed è stato precocemente chiuso, sono stati arruolati meno della metà dei pazienti previsti nel disegno dello studio con un numero di eventi basso che portano ad avere una inconclusività dei risultati ottenuti [5].

Lo Studio **DECIDE** non ha incluso pazienti con neoplasie in stadio III, questo rende difficoltosa la trasferibilità dei risultati ottenuti nell'ambito dello studio in pazienti in stadio IV. Inoltre per scarso arruolamento e basso numero di eventi, il numero di pazienti è stato ridotto in corso di studio ed esteso il follow-up portando così a risultati inconclusivi [6].

Nello studio di Hitt et al. del 2014 il 95% dei pazienti inclusi era stadio IV e, anche in questo caso, il basso numero di eventi ha reso inconclusivi i risultati ottenuti [7].

Nello studio di Ghi et al. circa un quarto dei pazienti inclusi nell'analisi di efficacia derivava dalla fase II dello studio. Il regime chemioterapico concomitante utilizzato nello studio di fase III è differente rispetto al precedente, pertanto le due popolazioni non sono completamente comparabili [8]. Questo rende i risultati molto inconclusivi

In generale, trattandosi di studi in aperto, è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias per gli outcome soggettivi. Da segnalare anche possibili limiti di trasferibilità legati alla diversità di strategie chemio-radioterapiche utilizzate nei vari studi e all'esigua rappresentatività dei pazienti in stadio III di malattia.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

QUESITO : Nei pazienti con tumori del rinofaringe Stadio III-IV A-B è preferibile la chemioterapia di induzione rispetto all'adiuvante?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del rinofaringe stadio III-IV A-B la chemioterapia di induzione può essere presa in considerazione rispetto alla chemioterapia adiuvante						
Forza della raccomandazione: Positiva debole						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<p>Nel 2017 Ribassin-Majed et al. hanno pubblicato una network metanalisi per rivedere il ruolo della chemioterapia di induzione e della chemioterapia adiuvante nel carcinoma della rinofaringe localmente avanzato. Sono stati analizzati 50 studi per un totale di 5.144 pazienti con questa diagnosi dimostrando che tre trattamenti con la maggior probabilità di avere un effetto sulla sopravvivenza globale (outcome critico) sono stati la chemio-radioterapia concomitante seguita dalla chemioterapia adiuvante, la chemio-radioterapia e la chemioterapia di induzione seguita dalla chemio-radioterapia con hazard ratio rispetto alla sola radioterapia rispettivamente di: 0.65 (0.56 to 0.75), 0.77 (0.64 to 0.92), and 0.81 (0.63 to 1.04). L'aggiunta della chemioterapia adiuvante alla chemio-radioterapia ha la maggior probabilità di avere un effetto sulla sopravvivenza libera da progressione, il controllo loco-regionale ed il controllo a distanza (outcome importante) rispetto alla chemio-radioterapia. I regimi contenenti chemioterapia di induzione o adiuvante hanno un rischio maggiore di tossicità ematologica e mucosa (outcome critico) [9].</p> <p>Nel 2016 Yu et al. hanno pubblicato una network metanalisi bayesiana su 11 studi che hanno coinvolto 2626 pazienti con carcinoma del rino-faringe localmente avanzato dimostrando che la chemioterapia di induzione seguita dalla chemio-radioterapia e la chemio-radioterapia seguita dalla chemioterapia adiuvante non hanno nessun vantaggio in termini di sopravvivenza globale e tasso di recidive loco-regionali (outcome critici) con un vantaggio marginale della chemioterapia di induzione seguita dalla chemio-radioterapia rispetto alla sola chemio-radioterapia in termini di controllo a distanza (outcome importanti) [10].</p>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	7	0	0	7	0	0
Implicazioni per le ricerche future:						
Dedicare studi clinici di chemioterapia di induzione seguiti da chemio-radioterapia versus chemio-radioterapia seguita da chemioterapia adiuvante.						
Qualità delle Evidenze						
La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi:						
La network metanalisi di Ribassin-Majed ha un elevato rischio di bias rispetto agli outcome riportati per la mancanza di informazioni riguardo il numero di pazienti e il numero di eventi verificati in ciascun braccio.						
La maggior parte degli studi inclusi in queste metanalisi sono stati condotti in popolazioni asiatiche e quindi i risultati non completamente trasferibili ai pazienti caucasici.						
Le due network meta-analyses presentano l'importante limite metodologico dello scarso reporting delle informazioni. Nel paper di Ribassin-Majed et al. non è stata valutata la qualità degli studi inclusi, mentre in Yu et al. è stata valutata, ma con una scala considerata obsoleta (Jadad/Oxford quality scoring system). Gli autori di entrambi i lavori spesso riportano informazioni sui confronti diretti mentre i dati relativi ai confronti indiretti sono scarsi.						
Gli studi inclusi nelle metanalisi sono stati classificati dagli autori stessi di qualità intermedio-bassa.						
Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA						

Queste raccomandazioni sono state prodotte con metodo GRADE.

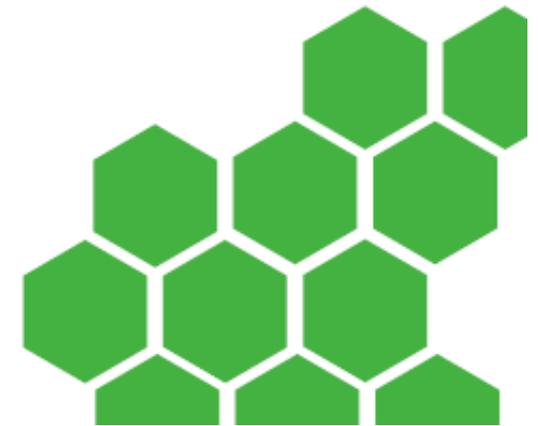
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

Bibliografia

1. Chen AM, Daly ME, Bucci MK et al. Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades: are we making improvement? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:141-7.
2. Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M et al. Intensity modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:998-1004.
3. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014;110:9-15.
4. Zhang B, Mo Z, Du W et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2015;51:1041-6.
5. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2735-43.
6. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:257-64.
7. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:216-25.
8. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari P et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol.* 2017;28:2206-12.
9. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35: 498-505.
10. Yu H, Gu D, He X et al. The role of induction and adjuvant chemotherapy in combination with concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer: a Bayesian network meta-analysis of published randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2016;9:159-70.



Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC

Date: 2012-09-19

Question: Should radiotherapy plus concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone be used in 70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma?¹

Settings: hospital

Bibliography: Pignon JP, Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4–14

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy plus concomitant chemotherapy	Radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Local recurrence - not reported												
												CRITICAL
Relapse-free survival												
50	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency ³	serious ⁴	no serious imprecision	none	3447/4824 (71.5%)	3735/4791 (78%)	RR 0.79 (0.76 to 0.83)	16 fewer per 100 (from 13 fewer to 19 fewer)	ÅÅOO LOW	CRITICAL
Overall survival												
50	randomised trials	very serious ^{2,5}	no serious inconsistency ³	no serious indirectness	no serious imprecision	none	273/356 (76.7%)	260/336 (77.4%)	HR 0.97 (0.81 to 1.16) ⁶	1 fewer per 100 (from 7 fewer to 5 more)	ÅÅOO LOW	IMPORTANT
Quality of life - not reported												
												CRITICAL
Adverse events - not reported												
												CRITICAL

¹ Radiotherapy refers to loco-regional treatment (LRT)-> standard radiotherapy, hyperfractionated radiotherapy, surgery + radiotherapy

² In this meta-analysis, the control arm of some studies was included twice. This 'double-counts' the participants in the 'shared' intervention group(s), and creates a unit-of-analysis error due to the unaddressed correlation between the estimated intervention effects from multiple comparisons

³ Several types of chemotherapy and radiotherapy were considered.

⁴ Results referred to the whole population and not only to older patients (≥ 71)

⁵ Analysis of a subgroup of patients. It was not possible to understand if this analysis was preplanned. The authors did not report the methods section

⁶ Results of patients aged ≥ 71

Author(s): MC

Date: 2012-09-18

Question: Should radiotherapy plus cetuximab vs radiotherapy alone be used in 70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma?

Settings: hospital

Bibliography: Bonner J.A, N Engl J Med 2006;354:567-78 Bonner J.A, Lancet Oncol 2010; 11: 21–28 Curran D, (2007) J Clin Oncol 25:2191-2197

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy plus cetuximab	Radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Local recurrence - not reported												
												CRITICAL
relapse-free survival - Bonner 2006 (follow-up median 24 months; assessed with: duration of locoregional control (time without progression of locoregional disease or death))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	50/211 (23.7%)	41/213 (19.2%)	RR 0.68 (0.52 to 0.89)	6 fewer per 100 (from 2 fewer to 9 fewer)	ÄÄÄ MODERATE	CRITICAL
Overall survival - Bonner 2010 (follow-up median 60 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	very serious ^{3,4}	none	35/45 (77.8%)	43/65 (66.2%)	HR 1.22 (0.78 to 1.9) ⁵	7 more per 100 (from 9 fewer to 21 more)	ÄÄÖ LOW	IMPORTANT
Quality of life (best score) - Curran (measured with: EORTC QLQ-C30 (Global health status - postbaseline scores); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ⁶	none	207	212	-	MD 3.6 higher (0.67 lower to 7.87 higher) ⁷	ÄÄÖ LOW	CRITICAL
Quality of life (worst score) - Curran (measured with: EORTC QLQ-C30 (Global health status - postbaseline scores); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ⁶	none	207	212	-	MD 2.10 higher (2.25 lower to 6.45 higher) ⁷	ÄÄÖ LOW	CRITICAL

¹ Analysis did not refer to older patients exclusively

² The subgroup includes patients >=65 years

³ The results derived from a subgroup analysis. The trial was not powered for this subgroup analysis and therefore these data should be interpreted with caution

⁴ 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID) for harm

⁵ Estimated from available information by the Parmar and Torri method

⁶ 95% confidence interval is wide and includes no effect

⁷ Estimated from available information

QUESTION

Should induction chemotherapy vs. adjuvant chemotherapy be used for patients with nasopharyngeal tumor stages III-IV A-B??

POPULATION:	patients with nasopharyngeal tumor stages III-IV A-B?
INTERVENTION:	induction chemotherapy
COMPARISON:	adjuvant chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall survival - direct comparison Lee 2015; Overall survival - network comparison Rui You 2017; Disease specific survival; Disease control - network comparison Rui You 2017; Distant metastasis rate - Network comparison Rui You 2017; Nephrotoxicity Lee 2015; Anemia Lee 2015; Thrombocytopenia Lee 2015; Neutropenia Lee 2015; Leukopenia; Mucositis Lee 2015; Neurotoxicity Lee 2015; Toxic deaths; Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is distinct from other head and neck carcinomas; it has a specific geographical distribution, is associated with the Epstein-Barr virus (EBV), and has an aggressive natural loco-regional history with a high risk of distant metastases. Radiotherapy is the cornerstone of initial treatment due to the radiosensitive behavior of NPC and its deep-seated location. Over 70% of newly diagnosed NPC cases are classified as locoregionally advanced disease. Concurrent chemoradiotherapy (CRT) is the standard treatment for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. With the combined use of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and chemotherapy loco-regional control has substantially improved in NPC, and distant metastasis is now the main source of treatment failure. Additional cycles of chemotherapy, such as the addition of adjuvant chemotherapy (AC) or induction chemotherapy (IC) to CRT, might improve distant control in patients at high risk of distant metastasis. (Rui You 2017). Theoretically, changing to induction chemotherapy, with better tolerance and the upfront use of cytotoxic drug combinations, may be more effective for eradicating potent micrometastases. In addition, it may shrink the primary tumor to provide a wider margin for RT, an advantage that is particularly needed for tumors infiltrating/abutting critical neurologic structures. (Lee 2015)</p>	

Desirable Effects								
How substantial are the desirable anticipated effects?								
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	<p>The overall level of evidence is moderate due to several biases. Therefore the judgement on both the desirable and undesirable effects has to be taken with caution in light of the methodological limitations. The majority of clinical studies included in the meta-analyses are done with asian population, with some notable differences respect to the caucasian one. The overall quality of the studies included in the meta-analyses is not always reported.</p>	
		Risk with adjuvant chemotherapy	Risk with induction chemotherapy					
	Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		HR 0.57 (0.32 to 1.02)	802 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		
		11 per 100	6 per 100 (4 to 11)					
	Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		HR 0.84 (0.66 to 1.07)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH		
	20 per 100	17 per 100 (13 to 21)						
Disease specific survival - not reported	-	-	-	-	-			
Disease control - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing	Study population		HR 1.14 (0.80 to 1.64)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}			
	8 per 100	9 per 100 (6 to 12)						

between radio technique (2D/3D RT or IMRT)						
Distant metastasis rate - Network comparison Rui You 2017 assessed with: distant metastasis free survival - without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		HR 0.80 (0.55 to 1.16)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	
	8 per 100	7 per 100 (5 to 10)				
Nephrotoxicity Lee 2015 assessed with: renal impairment	Study population		RR 1.47 (0.15 to 14.08)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	0 per 100	1 per 100 (0 to 5)				
Anemia Lee 2015	Study population		RR 0.31 (0.10 to 0.93)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	3 per 100	1 per 100 (0 to 3)				
Thrombocytopenia Lee 2015	Study population		RR 0.74 (0.12 to 4.38)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	1 per 100	1 per 100 (0 to 3)				
Neutropenia Lee 2015	Study population		RR 1.25 (0.67 to 2.33)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	5 per 100	6 per 100 (3 to 11)				
Leukopenia - not reported	-	-	-	-	-	
Mucositis Lee 2015	Study population		RR 0.39 (0.11 to 1.45)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	2 per 100	1 per 100 (0 to 3)				

	Neurotoxicity Lee 2015 assessed with: peripheral neuropathy	Study population		RR 1.96 (0.42 to 9.18)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
		1 per 100	1 per 100 (0 to 7)				
	Toxic deaths - not reported	-	-	-	-	-	
	Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation - not reported	-	-	-	-	-	
<p>a. Possible indirectness due to the replacement of fluorouracil with capecitabine and the replacement of the RT fractionation from conventional to accelerated</p> <p>b. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the studies</p> <p>c. Indirect comparison</p> <p>d. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the study</p>							

Undesirable Effects																																													
How substantial are the undesirable anticipated effects?																																													
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																							
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ● Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with adjuvant chemotherapy</th> <th>Risk with induction chemotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.57 (0.32 to 1.02)</td> <td rowspan="2">802 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>11 per 100</td> <td>6 per 100 (4 to 11)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.84 (0.66 to 1.07)</td> <td rowspan="2">1415 (6 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>20 per 100</td> <td>17 per 100 (13 to 21)</td> </tr> <tr> <td>Disease specific survival - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Disease control - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.14 (0.80 to 1.64)</td> <td rowspan="2">1415 (6 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>8 per 100</td> <td>9 per 100 (6 to 12)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with adjuvant chemotherapy	Risk with induction chemotherapy	Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		HR 0.57 (0.32 to 1.02)	802 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		11 per 100	6 per 100 (4 to 11)	Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		HR 0.84 (0.66 to 1.07)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH		20 per 100	17 per 100 (13 to 21)	Disease specific survival - not reported	-	-	-	-	-		Disease control - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing	Study population		HR 1.14 (0.80 to 1.64)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}		8 per 100	9 per 100 (6 to 12)	<p>See the considerations about the desirable effects and the potentially risk of bias of the meta-analyses.</p>
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)						Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																
		Risk with adjuvant chemotherapy	Risk with induction chemotherapy																																										
	Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		HR 0.57 (0.32 to 1.02)	802 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																																							
		11 per 100	6 per 100 (4 to 11)																																										
Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		HR 0.84 (0.66 to 1.07)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH																																								
	20 per 100	17 per 100 (13 to 21)																																											
Disease specific survival - not reported	-	-	-	-	-																																								
Disease control - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing	Study population		HR 1.14 (0.80 to 1.64)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}																																								
	8 per 100	9 per 100 (6 to 12)																																											

between radio technique (2D/3D RT or IMRT)						
Distant metastasis rate - Network comparison Rui You 2017 assessed with: distant metastasis free survival - without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		RR 0.80 (0.55 to 1.16)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	
	8 per 100	7 per 100 (5 to 10)				
Nephrotoxicity Lee 2015 assessed with: renal impairment	Study population		RR 1.47 (0.15 to 14.08)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	0 per 100	1 per 100 (0 to 5)				
Anemia Lee 2015	Study population		RR 0.31 (0.10 to 0.93)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	3 per 100	1 per 100 (0 to 3)				
Thrombocytopenia Lee 2015	Study population		RR 0.74 (0.12 to 4.38)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	1 per 100	1 per 100 (0 to 3)				
Neutropenia Lee 2015	Study population		RR 1.25 (0.67 to 2.33)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	5 per 100	6 per 100 (3 to 11)				
Leukopenia - not reported	-	-	-	-	-	
Mucositis Lee 2015	Study population		RR 0.39 (0.11 to 1.45)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	2 per 100	1 per 100 (0 to 3)				

Neurotoxicity Lee 2015 assessed with: peripheral neuropathy	Study population		RR 1.96 (0.42 to 9.18)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d}	
	1 per 100	1 per 100 (0 to 7)				
	Toxic deaths - not reported	-	-	-	-	-
Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation - not reported	-	-	-	-	-	
<p>a. Possible indirectness due to the replacement of fluorouracil with capecitabine and the replacement of the RT fractionation from conventional to accelerated</p> <p>b. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the studies</p> <p>c. Indirect comparison</p> <p>d. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the study</p>						

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>The overall certainty of evidence was judged as LOW due to risk of bias and indirect comparison of estimates</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>No evidence found</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>The available data are more in favour of induction chemotherapy, but we don't have a direct comparison between intervention and comparison.</p> <p>Overall, it can be discussed whether randomized clinical trials are needed to prove benefit of induction versus adjuvant chemotherapy.</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies 	No evidence found	

○ Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important	Possible	Probably	No			

JUDGEMENT							
	nt uncerta inty or variabili ty	y importa nt uncerta inty or variabili ty	y no importa nt uncertai nty or variabilit y	importa nt uncertai nty or variabilit y			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the compari son	Probabl y favors the compari son	Does not favor either the interven tion or the compari son	Probabl y favors the interven tion	Favors the interven tion	Var ies	Don' t kno w
EQUITY	Reduce d	Probabl y reduced	Probabl y no impact	Probably increase d	Increase d	Var ies	Don' t kno w
ACCEPTABI LITY	No	Probabl y no	Probabl y yes	Yes		Var ies	Don' t kno w
FEASIBILIT Y	No	Probabl y no	Probabl y yes	Yes		Var ies	Don' t kno w

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
--	--	--	--

CONCLUSIONS**Recommendation**

Una chemioterapia di induzione può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto a una chemioterapia adiuvante in pazienti affetti da tumore del nasofaringe in stadio III-IV A-B (positiva debole)

Author(s): IDS, MC

Date: 21 July 2017

Question: Induction chemotherapy compared to adjuvant chemotherapy in patients with nasopharyngeal tumor stages III-IV A-B?

Setting: inpatients

Bibliography: Ribassin-Majed L. "What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual Patient data Network meta-analysis". J Clin Oncol 35 (2016):498-505

Yu H. "The role of induction and adjuvant chemotherapy in combination with concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer: a Bayesian network meta-analysis of published randomized controlled trials". OncoTargets and Therapy (2016)9:159-170

Chen M.H. "Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (NCRT+CCRT) versus CCRT alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma" ASCO annual meeting 2017

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	induction chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (Ribassin-Majed 2016) (follow up: median 7.7 years)												
4	randomised trials	very serious ^{a,b}	not serious ^c	serious ^{d,e}	not serious	none	-/-	-/-	HR 0.81 (0.61 to 1.07)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall Survival (Yu H.)												
7	randomised trials	serious ^{a,f}	not serious ^c	serious ^{d,e}	not serious	none ^g	-/-	-/-	HR 0.72 (0.39 to 1.21)	1 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Disease specific survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Distant Control (Ribassin-Majed) (follow up: median 7.7 years)												
4	randomised trials	very serious ^{a,b}	not serious ^c	serious ^{d,e}	not serious	none	-/-	-/-	HR 1.35 (0.80 to 2.31)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 2 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	induction chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Distant metastasis rate (Yu H.)												
7	randomised trials	serious ^{a,f}	not serious ^c	serious ^d	not serious	none ^g	-/-	-/-	HR 0.65 (0.31 to 1.19)	1 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Nephrotoxicity (Chen M.Y. - ASCO annual meeting 2017) ^h												
1	randomised trials				serious ⁱ		0/238 (0.0%)	0/238 (0.0%)	not pooled	see comment	-	CRITICAL
Anemia (Chen M.Y. - ASCO annual meeting 2017) ^h												
1	randomised trials				serious ^{ij}		1/238 (0.4%)	0/238 (0.0%)	RR 2.00 (0.07 to 59.30)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	-	CRITICAL
Thrombocytopenia (Chen M.Y. - ASCO annual meeting 2017) ^h												
1	randomised trials				serious ⁱ		0/238 (0.0%)	0/238 (0.0%)	not estimable		-	CRITICAL
Neutropenia (Chen M.Y. - ASCO annual meeting 2017) ^h												
1	randomised trials				serious ^{ij}		30/238 (12.6%)	5/238 (2.1%)	RR 6.00 (2.37 to 15.20)	11 more per 100 (from 3 more to 30 more)	-	CRITICAL
Leucopenia (Chen M.Y. - ASCO annual meeting 2017) ^h												
1	randomised trials				serious ^{ij}		11/238 (4.6%)	1/238 (0.4%)	RR 11.00 (1.43 to 84.50)	4 more per 100 (from 0 fewer to 35 more)	-	CRITICAL

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	induction chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mucositis (Chen M.Y. - ASCO annual meeting 2017) ^h												
1	randomised trials				serious ^{ij}		3/238 (1.3%)	0/238 (0.0%)	RR 6.0 (0.3 to 119.1)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	-	CRITICAL
Neurotoxicity (Chen M.Y. - ASCO annual meeting 2017) ^h												
1	randomised trials				serious ⁱ		0/238 (0.0%)	0/238 (0.0%)	not estimable		-	CRITICAL
Toxic deaths (Ribassin-Majed) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- Selective outcome reporting bias due to the lack of information about the number of events and patients enrolled in each arm
- Poor reporting about the quality assessment of the included studies. In the Blanchard P. et al. meta-analysis, authors stated that "The quality was assessed and no major bias was identified".
- No significant inconsistency was found
- The transitivity assumptions is validated
- Among the included studies, the majority were conducted in East and South Asia
- Authors used the Jadad/Oxford quality scoring system for the quality analysis of the RCTs. Among the eleven included studies, 3 studies were classified as low quality (2 Jadad scores) and 8 studies as intermediate quality (3 Jadad scores)
- Authors showed the comparison-adjusted funnel plot of the network. The figure did not exhibit any substantial asymmetry
- It was not possible to evaluate the quality of this evidence. These are unpublished results
- Very low number of events
- Inferential calculation of RR

QUESTION

Should IMRT vs. 3D or 2D radiotherapy be used for patients with nasopharynx tumor stage III-IV A-B?

POPULATION:	patients with nasopharynx tumor stage III-IV A-B
INTERVENTION:	IMRT
COMPARISON:	3D or 2D radiotherapy
MAIN OUTCOMES:	Locoregional control; Xerostomia g2-4; Dysphagia; Neurological toxicity; Second primary tumour;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

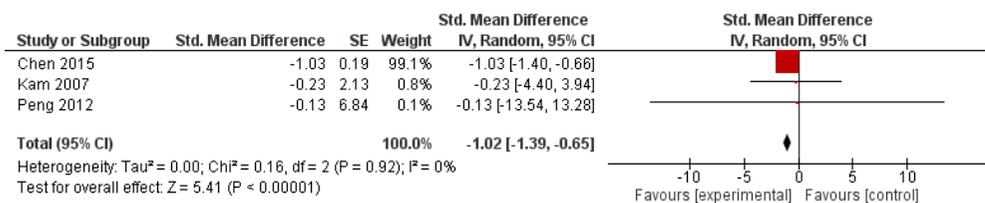
Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Nasopharyngeal carcinoma (NPC) occurs in an anatomical site which is poorly accessible to surgeons, and at diagnosis 70% of patients have locally advanced, non-metastatic stage III or IV disease. In most cases, the most effective means of treatment is radiotherapy (RT) with or without concurrent chemotherapy. Therefore, with the advancing techniques of RT and the increasing number of irradiated NPC survivors, more and more patients are experiencing late radiation-induced complications, including tissue necrosis, neck fibrosis, transverse myelitis, and brainstem encephalopathy. Of these complications, hypothyroidism and oscillopsia have rarely been investigated. More recently, the development of inverse planning systems and methods for delivering non-uniform radiation intensities have ushered in the era of intensity modulated radiation therapy (IMRT), which is a major improvement in RT delivery that is useful in treating all stages of non-metastatic (M0) NPC because of its dosimetric advantages.</p>	

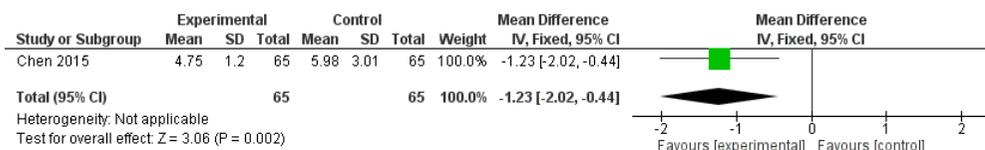
Desirable Effects																																																
How substantial are the desirable anticipated effects?																																																
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																										
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with 3D or 2D radiotherapy</th> <th>Risk with IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Locoregional control</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.10 (0.94 to 1.29)</td> <td rowspan="2">616 (1 RCT)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>84 per 100</td> <td>82 per 100 (80 to 85)</td> </tr> <tr> <td>Xerostomia g2-4</td> <td>The mean xerostomia g2-4 was 0</td> <td>SMD 1.02 lower (1.39 lower to 0.65 lower)</td> <td>-</td> <td>802 (3 RCTs)^d</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{b,c}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dysphagia</td> <td>The mean dysphagia was 0</td> <td>MD 1.23 lower (2.02 lower to 0.44 lower)</td> <td>-</td> <td>130 (1 RCT)^e</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,f,g}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neurological toxicity - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Second primary tumour - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with 3D or 2D radiotherapy	Risk with IMRT	Locoregional control	Study population		HR 1.10 (0.94 to 1.29)	616 (1 RCT) ^a	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}		84 per 100	82 per 100 (80 to 85)	Xerostomia g2-4	The mean xerostomia g2-4 was 0	SMD 1.02 lower (1.39 lower to 0.65 lower)	-	802 (3 RCTs) ^d	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}		Dysphagia	The mean dysphagia was 0	MD 1.23 lower (2.02 lower to 0.44 lower)	-	130 (1 RCT) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{b,f,g}		Neurological toxicity - not reported	-	-	-	-	-		Second primary tumour - not reported	-	-	-	-	-		<p>As stated below, the overall level of evidence is very low due to several biases. Therefore the judgement on both the desirable and undesirable effects has to be taken with caution in light of the strong methodological limitations.</p>
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)						Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																			
		Risk with 3D or 2D radiotherapy	Risk with IMRT																																													
	Locoregional control	Study population		HR 1.10 (0.94 to 1.29)	616 (1 RCT) ^a	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}																																										
		84 per 100	82 per 100 (80 to 85)																																													
	Xerostomia g2-4	The mean xerostomia g2-4 was 0	SMD 1.02 lower (1.39 lower to 0.65 lower)	-	802 (3 RCTs) ^d	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}																																										
	Dysphagia	The mean dysphagia was 0	MD 1.23 lower (2.02 lower to 0.44 lower)	-	130 (1 RCT) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{b,f,g}																																										
Neurological toxicity - not reported	-	-	-	-	-																																											
Second primary tumour - not reported	-	-	-	-	-																																											
<p>a. Peng 2012 b. We decide to downgrade for indirectness due to the different disease incidence between Italy and south-eastern Asia c. Lack of blinding and incomplete outcome data d. Chen 2015, Kam 2007, Peng 2012</p>																																																

- e. Chen 2015
- f. Optimal information size not met
- g. The study was at unclear risk of bias for all dimentionis. we decided to downgrade by 1 level the certainty of evidence

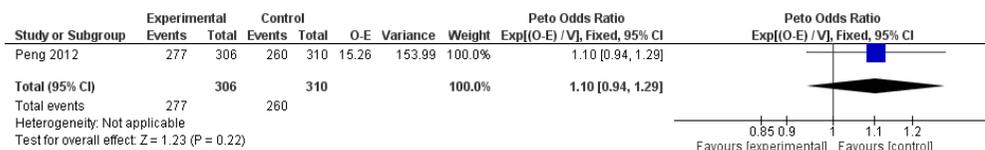
Xerostomia



Dysphagia



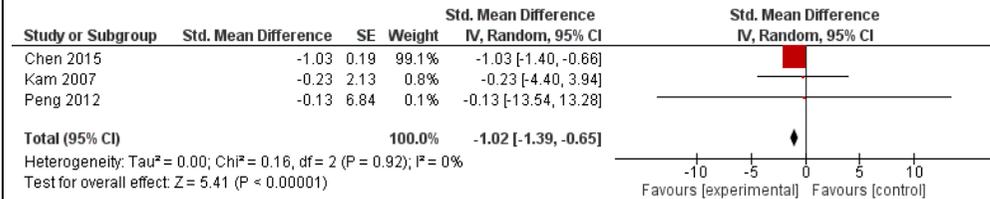
Locoregional control



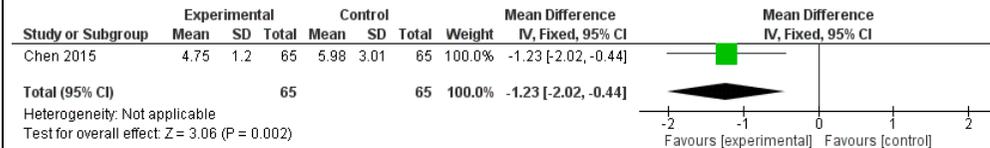
Undesirable Effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	As stated below, the overall level of evidence is very low due to several biases. Therefore the judgement on both the desirable and undesirable effects has to be taken with caution in light of the strong methodological limitations.
		Risk with 3D or 2D radiotherapy	Risk with IMRT				
	Locoregional control	Study population		HR 1.10 (0.94 to 1.29)	616 (1 RCT) ^a	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	
		84 per 100	82 per 100 (80 to 85)				
	Xerostomia g2-4	The mean xerostomia g2-4 was 0	SMD 1.02 lower (1.39 lower to 0.65 lower)	-	802 (3 RCTs) ^d	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	
	Dysphagia	The mean dysphagia was 0	MD 1.23 lower (2.02 lower to 0.44 lower)	-	130 (1 RCT) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{b,f,g}	
	Neurological toxicity - not reported	-	-	-	-	-	
Second primary tumour - not reported	-	-	-	-	-		
a. Peng 2012 b. We decide to downgrade for indirectness due to the different disease incidence between Italy and south-eastern Asia c. Lack of blinding and incomplete outcome data d. Chen 2015, Kam 2007, Peng 2012							

- e. Chen 2015
- f. Optimal information size not met
- g. The study was at unclear risk of bias for all dimentionis. we decided to downgrade by 1 level the certainty of evidence

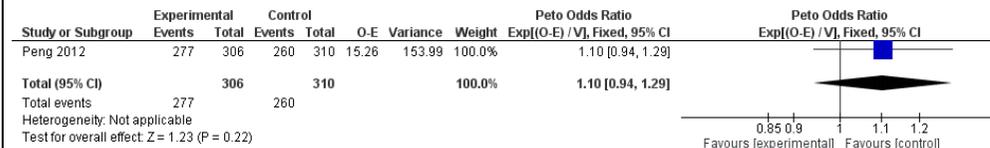
Xerostomia



Dysphagia



Locoregional control



Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	Overall certainty of evidence was judged as VERY LOW, due to risk of bias, indirectness and imprecision of results.	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	No evidence found	The reduction of toxicity with IMRT is undisputed, although not based on high-level of evidence (evidence generated from randomized clinical trials). Therefore we assumed here that there is probably no important uncertainty or variability on how people value the impact of the intervention (IMRT) on toxicity

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>The intervention is clearly favored based on non-randomized evidence. Overall, it can be discussed whether randomized clinical trials are needed to prove benefit of technological innovation. Since IMRT has become standard of care since at least 10 years ago in Italy, it is highly unlikely that level 1 evidence will ever be available on this topic.</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidende found	<p>Health care competence, expertise, IMRT training, resources required, and cost, are all factors that may point towards a theoretical reduced equity in regards to the intervention</p>
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies 	No evidende found	<p>See previous comment on balance of effects</p>

<input type="radio"/> Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidende found	No further comments

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probabl y no	Probabl y yes	Yes		Va rie s	Don' t kno w
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderat e	Large		Va rie s	Don' t kno w
UNDESIRA BLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Va rie s	Don' t kno w
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No inclu ded studi es

JUDGEMENT							
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

CONCLUSIONS

Recommendation

L'IMRT dovrebbe esser presa in considerazione come prima opzione rispetto alla radioterapia 2D o 3D in pazienti affetti da tumore del nasofaringe in stadio III-IV A-B (positiva forte)

Author(s): IDS, MC

Date: 21 June 2017

Question: IMRT compared to 3D-RT in patients with paranasal sinuses stage III-IV A-B tumor

Setting: inpatients

Bibliography: Chen A.M. et al. "Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades: are we making improvement?" Int J Radiation

Oncology Biol. Phys. 2007; 69(1), 141-147

Dirix P. "Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy" Int J Radiation Oncology Biol. Phys. 2010; 78(4), 998-1004

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	induction chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Xerostomia - Chen A.M. 2010 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Xerostomia - Dirix P. 2010 ^a												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious ^b	none	5/39 (12.8%)	13/38 (34.2%)	RR 0.37 (0.15 to 0.95)	22 fewer per 100 (from 2 fewer to 29 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Dry eye syndrome - Chen A.M. 2010 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Dry eye syndrome - Dirix P. 2010 (follow up: median 30 months)												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious ^b	none	3/39 (7.7%)	0/38 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	induction chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Grade 3-4 neurologic - auditory - Late toxicity - Chen A.M. 2010 ^c												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious ^d	serious ^{b,e}	none	1/23 (4.3%)	4/45 (8.9%)	RR 0.49 (0.06 to 4.13)	5 fewer per 100 (from 8 fewer to 28 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Neurological toxicities - Dirix P. 2010 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Grade 3-4 neurological toxicity - visual- Late toxicity - Chen A.M. 2010 ^c												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious ^d	serious ^{b,e}	none	0/23 (0.0%)	4/45 (8.9%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Dysphagia - late toxicity - Chen A.M. 2010 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Dysphagia - late toxicity - Dirix P. 2010 (follow up: median 30 months)												
1	observational studies	serious ^f	not serious	not serious	not serious	none	15/39 (38.5%)	37/41 (90.2%)	RR 0.39 (0.26 to 0.59)	55 fewer per 100 (from 37 fewer to 67 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	induction chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Loco-regional control - Chen A.M. 2010 (follow up: median 5 years) ^c												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious ^d	serious ^{b,e}	none	7/23 (30.4%)	15/45 (33.3%)	RR 0.91 (0.43 to 1.92)	3 fewer per 100 (from 19 fewer to 31 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Loco-regional control - Dirix P. 2010 (follow up: median 30 months)												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ^{b,e}	none	9/40 (22.5%)	13/41 (31.7%)	RR 0.71 (0.34 to 1.47)	9 fewer per 100 (from 15 more to 21 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Second primary tumor - Chen A.M. 2010 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Second primary tumor - Dirix P. 2010 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Grade 1-2 for IMRT arm, any grade for 3D-CRT arm

b. Inferential calculation of RR

c. Between 1960 and 2005 127 patients with sinonasal carcinoma underwent radiotherapy with planning and delivery techniques available at the time of treatment. 57 patients were treated by conventional-RT, 45 by 3D-RT and 23 patients by IMRT.

d. Study population included patients with paranasal sinuses and nasal cavity tumors

e. We decided to downgrade for imprecision due to the low number of events

f. Dysphagia data were reported only as acute toxicity. High risk of outcome selective reporting bias



Appendice 2: Flow di selezione degli studi



Strategie di ricerca per quesito

Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV la chemioterapia di induzione con schema TPF rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?

((((((("Head and Neck Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Otorhinolaryngologic Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Otorhinolaryngologic Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR (head[Title/Abstract] OR neck[Title/Abstract] OR oropharynx*[Title/Abstract] OR pharynx*[Title/Abstract] OR larynx*[Title/Abstract] OR throat[Title/Abstract] OR Ear[Title/Abstract] OR glotti*[Title/Abstract] OR nasopharynx*[Title/Abstract] OR hypopharynx*[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract])) OR ("advanced cancer"[Title/Abstract] OR "malignant cancer"[Title/Abstract] OR "stage iii"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Fluorouracil"[Mesh]) OR ("5-fluorouracil"[Title/Abstract] OR "fluorouracil"[Title/Abstract] OR "flourouracil"[Title/Abstract] OR "fluoro uracil"[Title/Abstract] OR "5 FU"[Title/Abstract] OR "adrucil"[Title/Abstract])) OR ("Cisplatin"[Mesh]) OR ("cis-Diamminedichloroplatinum(II)"[Title/Abstract] OR "Platinum Diamminodichloride"[Title/Abstract] OR "Diamminodichloride, Platinum"[Title/Abstract] OR "cis-Platinum"[Title/Abstract] OR "cis Platinum"[Title/Abstract] OR "Dichlorodiammineplatinum"[Title/Abstract] OR "cis-Diamminedichloroplatinum"[Title/Abstract] OR "cis Diamminedichloroplatinum"[Title/Abstract] OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)"[Title/Abstract] OR "NSC-119875"[Title/Abstract] OR "Platino"[Title/Abstract] OR "Platinol"[Title/Abstract] OR "Biocisplatinum"[Title/Abstract] OR "Platidium"[Title/Abstract])) OR ("docetaxel"[Supplementary Concept]) OR ("docetaxel hydrate"[Title/Abstract] OR "docetaxel trihydrate"[Title/Abstract] OR "docetaxol"[Title/Abstract] OR "docetaxel anhydrous"[Title/Abstract] OR "N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol"[Title/Abstract] OR "Taxoltere metro"[Title/Abstract] OR "Taxotere"[Title/Abstract] OR "NSC 628503"[Title/Abstract] OR "RP 56976"[Title/Abstract] OR "RP-56976"[Title/Abstract]))) OR (("TPF regimen"[Title/Abstract] OR TPF[Title/Abstract] OR (TPF) Title/Abstract OR "TPF chemotherapy"[Title/Abstract]))) OR chemorad*[Title/Abstract] OR radiochem*[Title/Abstract] OR "induction chemotherapy"[Title/Abstract])

Nei pazienti con tumori del rinofaringe Stadio III-IV A-B è preferibile la chemioterapia di induzione rispetto all'adiuvante?

((((((("Nasopharyngeal Neoplasms"[Mesh]) OR "nasopharynx"[Title/Abstract]) OR "nasopharyngeal neoplasms"[Title/Abstract]) OR (nasophar*[Title/Abstract] OR rhinophar*[Title/Abstract] OR nasophar*[Title/Abstract] OR chonae[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR (carcinom*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract])) OR "advanced cancer"[Title/Abstract]) OR (neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract])) OR "stage iii"[Title/Abstract]) OR "stage iv a"[Title/Abstract]) OR "stage iv b"[Title/Abstract])) AND (((("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR induction chemothera*[Title/Abstract]) OR "adjuvant drug therapy"[Title/Abstract]) OR adjuvant chemothera*[Title/Abstract])

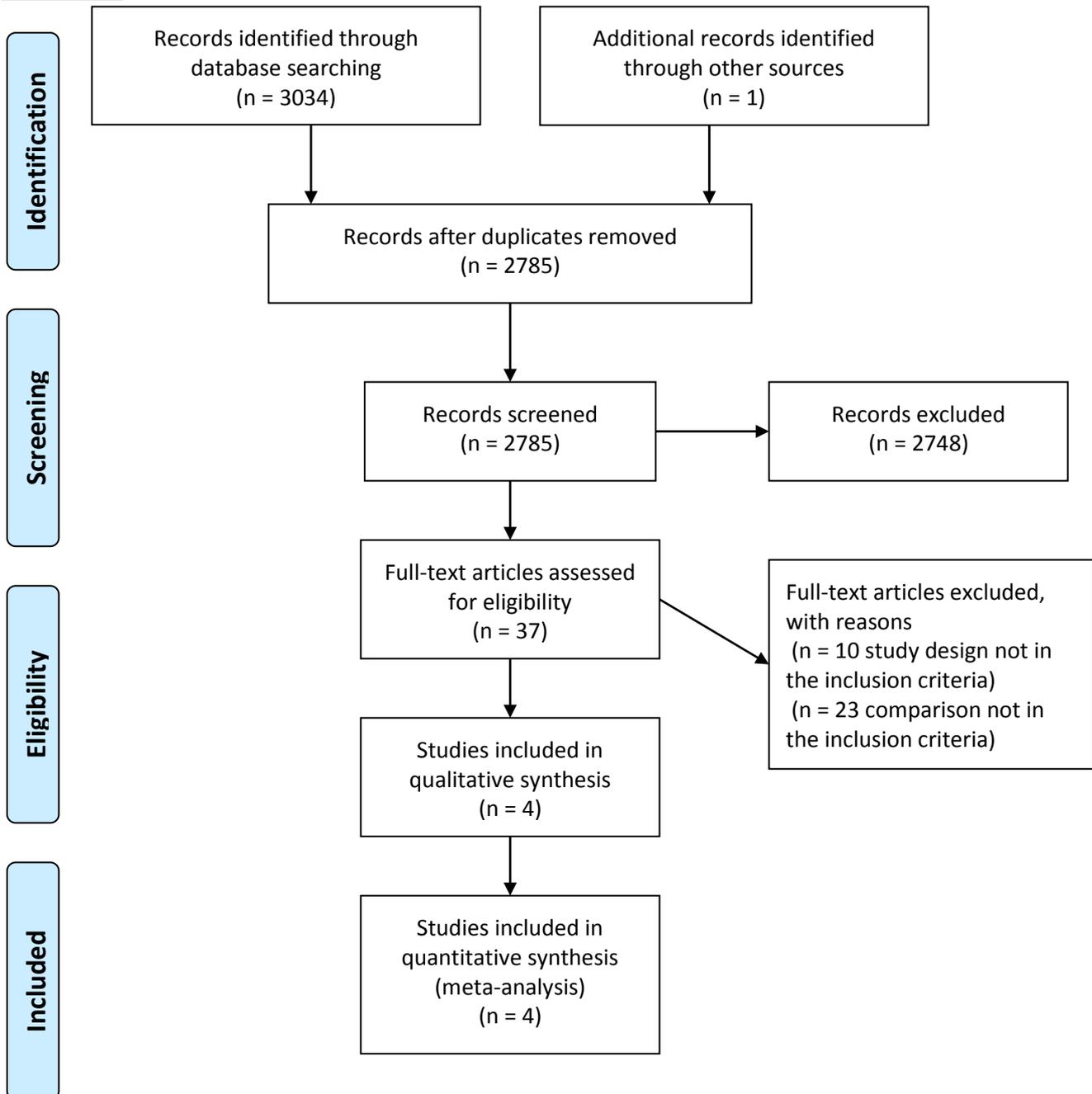
Nei pazienti con tumore del rinofaringe in stadio III-IV A-B il trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D è il miglior trattamento?

"Nasopharyngeal Neoplasms"[Mesh]) AND "Radiotherapy, Intensity-Modulated"[Mesh]) AND "Imaging, Three-Dimensional"[Mesh]) OR (nasopharynx OR rhinopharynx) AND (cancer* OR tumor* OR neoplasm* OR tumour*) AND ("3 dimensional imaging" OR "3 D imaging") AND "intensive modulated radiotherapy"

Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV la chemioterapia di induzione con schema TPF rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?



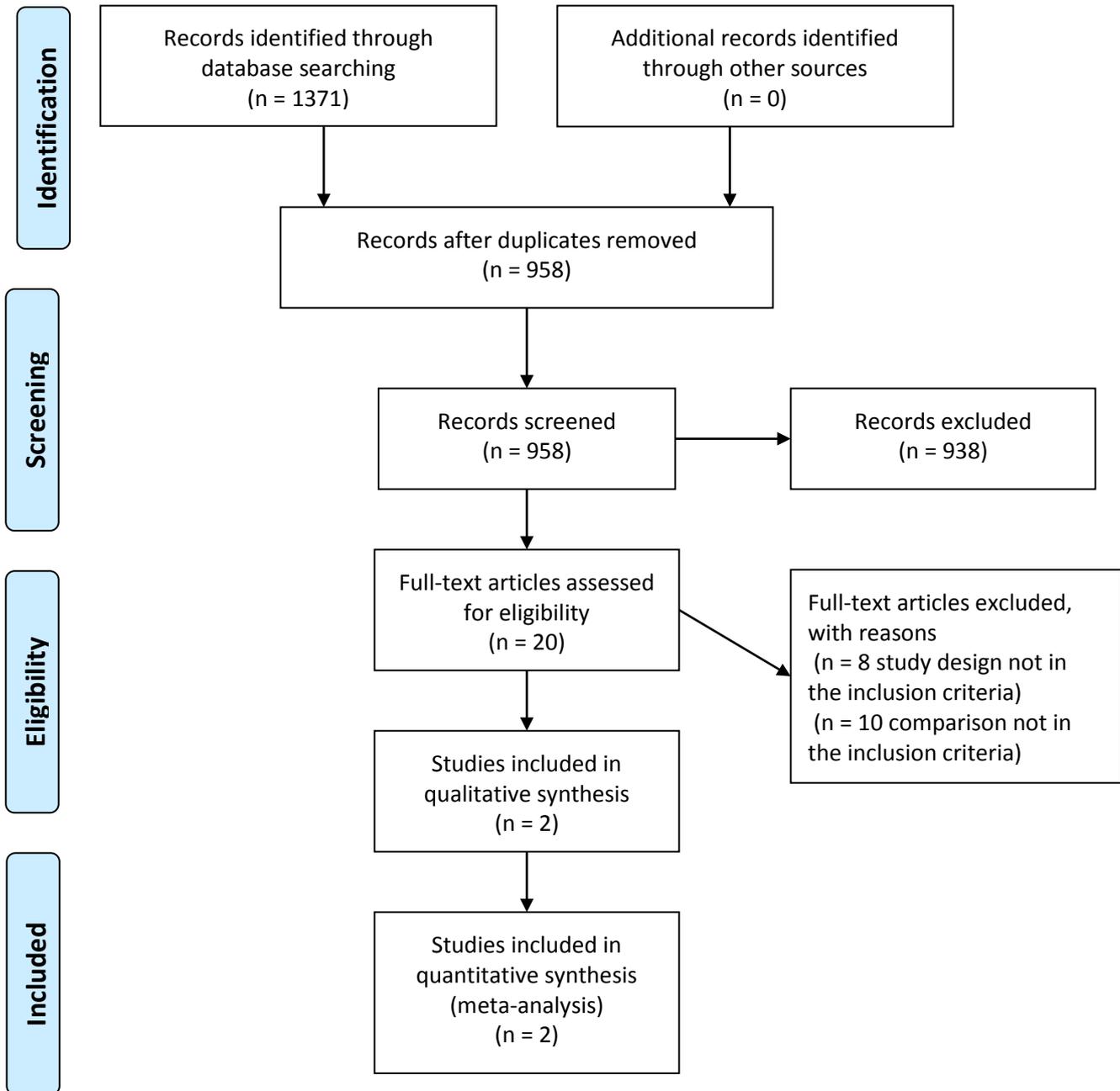
PRISMA 2009 Flow Diagram



Nei pazienti con tumori del rinofaringe Stadio III-IV A-B è preferibile la chemioterapia di induzione rispetto all’adiuvante?



PRISMA 2009 Flow Diagram



Nei pazienti con tumore del rinofaringe in stadio III-IV A-B il trattamento IMRT rispetto al trattamento 3D è il miglior trattamento?



PRISMA 2009 Flow Diagram

