

Head and Neck 34(11),1640-47, 2012

VARIAZIONI VOLUMETRICHE DEI LINFONODI DEL COLLO HPV CORRELATI PRIMA, DURANTE E POCO DOPO RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA.

ORIGINAL ARTICLE

VOLUMETRIC CHANGE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS-RELATED NECK LYMPH NODES BEFORE, DURING, AND SHORTLY AFTER INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY

Giuseppe Sanguineti, MD,¹ Francesco Ricchetti, MD,¹ Binbin Wu, PhD,¹ Nishant Agrawal, MD,² Christine Gourin, MD,² Harold Agbahiwe, MD,¹ Shanthi Marur, MD,³ Stefania Clemente, PhD,¹ Todd McNutt, PhD,¹ Arlene Forastiere, MD³

¹Department of Radiation Oncology and Molecular Radiation Sciences, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland. E-mail: gsanguin1@jhmi.edu

²Department of Head and Neck Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

³Department of Oncology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

Accepted 8 September 2011

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/hed.21981

Abstract: *Background.* To assess volumetric changes of human papillomavirus (HPV)-related lymph nodes (LN) before, during, and after a course of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) ± chemotherapy.

Methods. Each “pathologic” LN (≥ 1 cm) was contoured on the available diagnostic/planning CTs before, during each week, and after treatment.

Results. Seventy-nine LNs in 50 patients were identified. Beyond the first week of treatment, 3 patterns of LN change were recorded: consistently shrinking LN ($n = 33$; 41.8%), inconsistently shrinking LN with temporary enlargement limited to the first week ($n = 14$; 17.7%), or also during the subsequent weeks ($n = 32$; 40.5%). Nodal density at planning is highly predictive of group assignment, with a larger mean density for consistently over inconsistently shrinking LNs ($p = .009$). Also, this grouping predicts the response at the end of treatment.

Conclusion. HPV-related LN behavior during IMRT is extremely variable but somewhat predictable on the basis of nodal density at planning. © 2012 Wiley Periodicals, Inc. *Head Neck* 00: 000–000, 2012

Keywords: volumetric change; lymph nodes; IMRT

Dal punto di vista clinico, alla diagnosi, un quadro frequente nei carcinomi orofaringei HPV-correlati è rappresentato da uno stadio di T iniziale (T1-2) associato a malattia linfonodale avanzata (N2-3), spesso con aspetto cistico all'imaging.

Questo studio documenta il comportamento atipico dei linfonodi HPV-correlati prima (riduzione volumetrica spontanea), durante (aumento volumetrico), e poco dopo (scarsa risposta) un trattamento con IMRT. Alcuni di questi aspetti sono in qualche misura prevedibili sulla base della densità linfonodale alla TC di centratura.

MATERIALI E METODI:

Sono stati analizzati 50 pazienti consecutivi che soddisfacevano i seguenti criteri: (1) HPV positività (in situ ibridization), (2) la presenza almeno un linfonodo patologico (≥ 1 cm di diametro nei livelli IB-V (≥ 0.5 se retrofaringeo) sulla TC di centratura, (3) nessun trattamento up-front (dissezione del collo e / o chemioterapia di induzione). Sono stati contornati 79 linfonodi.

La densità linfonodale è stata calcolata come la percentuale del linfonodo che mostrava una densità inferiore a quella del muscolo sternocleidomastoideo (ad ogni misurazione veniva definita la percentuale del linfonodo con densità inferiore a quella dello sternocleidomastoideo, : ad es 30% del linfonodo presentava densità inf. a quella dello SCM).

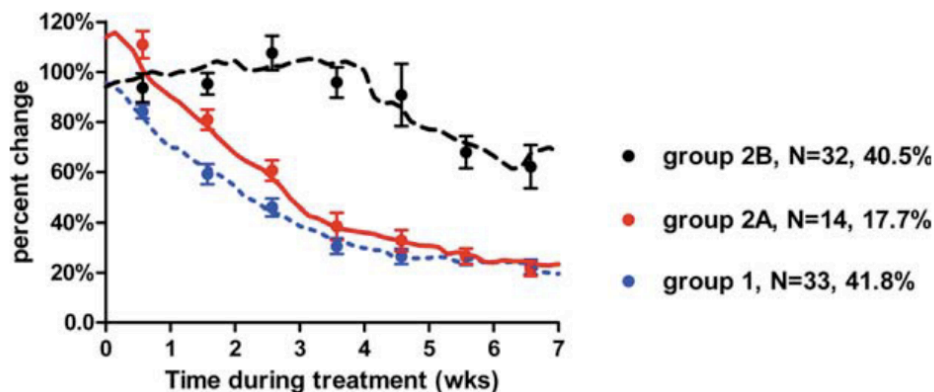
La IMRT prevedeva le seguenti dosi in 35 frazioni: 70 Gy alla malattia macroscopica (CTV1); 63 Gy alla malattia microscopica ad alto rischio (CTV2), 58.1 Gy alla malattia microscopica a basso rischio (CTV3). Ogni CTV era espanso di 5 mm per ottenere il corrispettivo PTV. Tutti tranne un paziente, hanno ricevuto chemioterapia concomitante platinum-based.

Ogni settimana i pazienti venivano sottoposti a TC, i linfonodi ricontornati su ogni TC e calcolata la variazione assoluta e relativa del volume dei linfonodi rispetto alla TC di centratura.

RISULTATI:

Dopo la prima settimana di trattamento, sono stati osservati 3 modelli di comportamento del volume linfonodale:

- continua riduzione (Gruppo 1, n=33; 41,8%),
- riduzione inconsistente con aumento temporaneo limitato alla prima settimana (Gruppo 2A, n=14; 17,7%), o
- aumento durante la prima settimana e durante le settimane successive (Gruppo 2B, n=32; 40,5%).



La densità del linfonodo alla TC di centratura era altamente predittiva del tipo di comportamento del volume linfonodale durante il trattamento, con una correlazione significativa tra una densità media maggiore e la continua riduzione ($p < 0.009$). Non è stata trovata nessuna correlazione tra dimensioni dei linfonodi e densità alla TC di centratura.

Il quartile e la metà dei pazienti con un incremento volumetrico più rapido aveva un tempo mediano di raddoppiamento di 69 giorni (range 24-93 giorni) e di 93 giorni (intervallo, 24-402 giorni) rispettivamente, significativamente più lungo rispetto a quello segnalato per carcinomi spinocellulari non HPV correlati. E' possibile che il tempo mediano di raddoppiamento più lungo trovato in questo studio rifletta la presenza di uno shrinkage in quasi il 30% dei linfonodi.

Dopo la prima settimana di trattamento, più della metà dei linfonodi mostrava una riduzione progressiva con un tempo medio di dimezzamento di 17-18 giorni e una diminuzione 20% del volume tra la TC di centratura e la TC verso la fine del trattamento.

Nel 30% dei linfonodi (24 su 79) si è osservata invece una crescita volumetrica continua, non solo durante la prima settimana, ma anche nelle successive settimane di trattamento. **Quest'ultimo pattern, che non è stato descritto in precedenza, si verifica prevalentemente nei linfonodi con componente cistica** (solo 2 su 24 linfonodi solidi hanno mostrato questo comportamento= 8.3%).

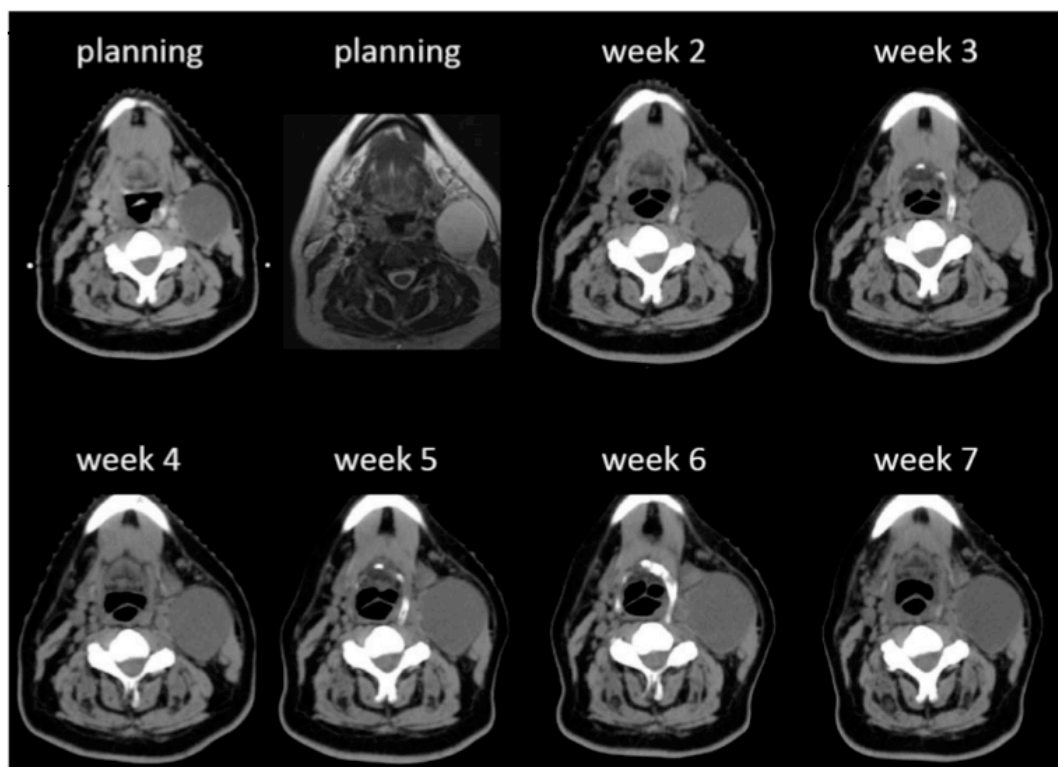


FIGURE 5. Planning/weekly CT scans and (T2W) MR images of a patient with a left level II to III cystic lymph node (LN).

Entrambe queste situazioni possono determinare variazioni dosimetriche importanti se non applicato un approccio "adaptive".

Gli Autori suggeriscono di considerare la valutazione delle variazioni di volume (e le sue conseguenze dosimetriche) dalla seconda settimana di trattamento per i linfonodi cistici e dalla quarta alla quinta settimana per i linfonodi solidi più voluminosi.

La densità media del linfonodo era anche predittiva della risposta alla fine del trattamento.

E' stata documentata la mancanza di una risposta morfologica completa all'imaging di rivalutazione dopo il termine del trattamento in una percentuale significativa di pazienti con linfonodi cistici e/o uno shrinkage inconsistente dopo la prima settimana.

I linfonodi cistici sono costituiti soprattutto da liquido e probabilmente contengono meno cellule tumorali (solitamente confinate alle pareti), pertanto, non è chiaro se la risposta più lenta debba essere conconsiderata o meno un fattore predittivo di un peggiore outcome.

Purtroppo, i linfonodi cistici tendono anche ad essere meno "avidì" di fluorodesossiglucosio rispetto a quelli solidi nell'imaging pretrattamento, rendendo i **criteri morfologici, in particolare la regressione assoluta o percentuale, gli indicatori di risposta più importanti.**

COMMENTO

Questo studio mostra il comportamento inconsueto dei linfonodi dei carcinomi HPV correlati.

I problemi posti sono molteplici:

- 1) nei carcinomi HPV correlati la frequente presentazione di malattia con malattia linfonodale avanzata e con linfonodi voluminosi fa ipotizzare la necessità di applicare un trattamento adaptive. I risultati dello studio suggeriscono di considerare la valutazione delle variazioni di volume (e le sue conseguenze dosimetriche) dalla seconda settimana di trattamento per i linfonodi cistici e dalla quarta alla quinta settimana per i linfonodi solidi più voluminosi, sulla base della densità dei linfonodi alla TC di centratura, predittiva del comportamento dei linfonodi durante e dopo il trattamento.
- 2) La mancata risposta completa dei linfonodi cistici pone un problema rilevante riguardo la condotta da assumere dopo il trattamento: stretto follow-up o neck dissection?
- 3) Lo studio ipotizza la scarsa utilità della PET con FDG per la valutazione della risposta linfonodale nelle lesioni cistiche e suggerisce che possano essere maggiormente rilevanti parametri di risposta morfologico-volumetrica, sottolineando la necessità di studi futuri su tale argomento.