



AIRO



Assessorato alle  
Politiche della Salute  
Regione Puglia



Provincia  
di Taranto



Comune  
di Taranto



Ordine dei Medici  
di Taranto

# *10 anni di Radioterapia a Taranto*

*Presidente: Giovanni Silvano*



*Taranto, 15 dicembre 2012  
Hotel Mercure Delfino*

**Prevenzione e  
gestione di  
mucosite, dolore  
ed emesi**

**Mariantonietta Soloperto**

# Mucosite orale

## Dimensioni del problema

- La mucosite orale è una frequente e spesso severa complicanza della RT/RCT nei pazienti affetti da tumore del testa-collo
- Rappresenta un importante problema clinico

è associata con:

- dolore
- peggioramento della qualità della vita
- ipoalimentazione, malnutrizione
- rischio di sepsi
- ospedalizzazione
- riduzione della dose di RT/RCT
- ritardo del trattamento



**OUTCOME**

# Incidenza

## Dimensione del problema

Treatment	<i>n</i>	Mucositis incidence (% of patients)	Grade 3–4 mucositis (% of patients)
Total <sup>b</sup>	6181	80	39
RT-C	2875	97	34
RT-AF	1096	100	57
RT+CT <sup>c</sup>	1505	89	43
CT only	318	22	0

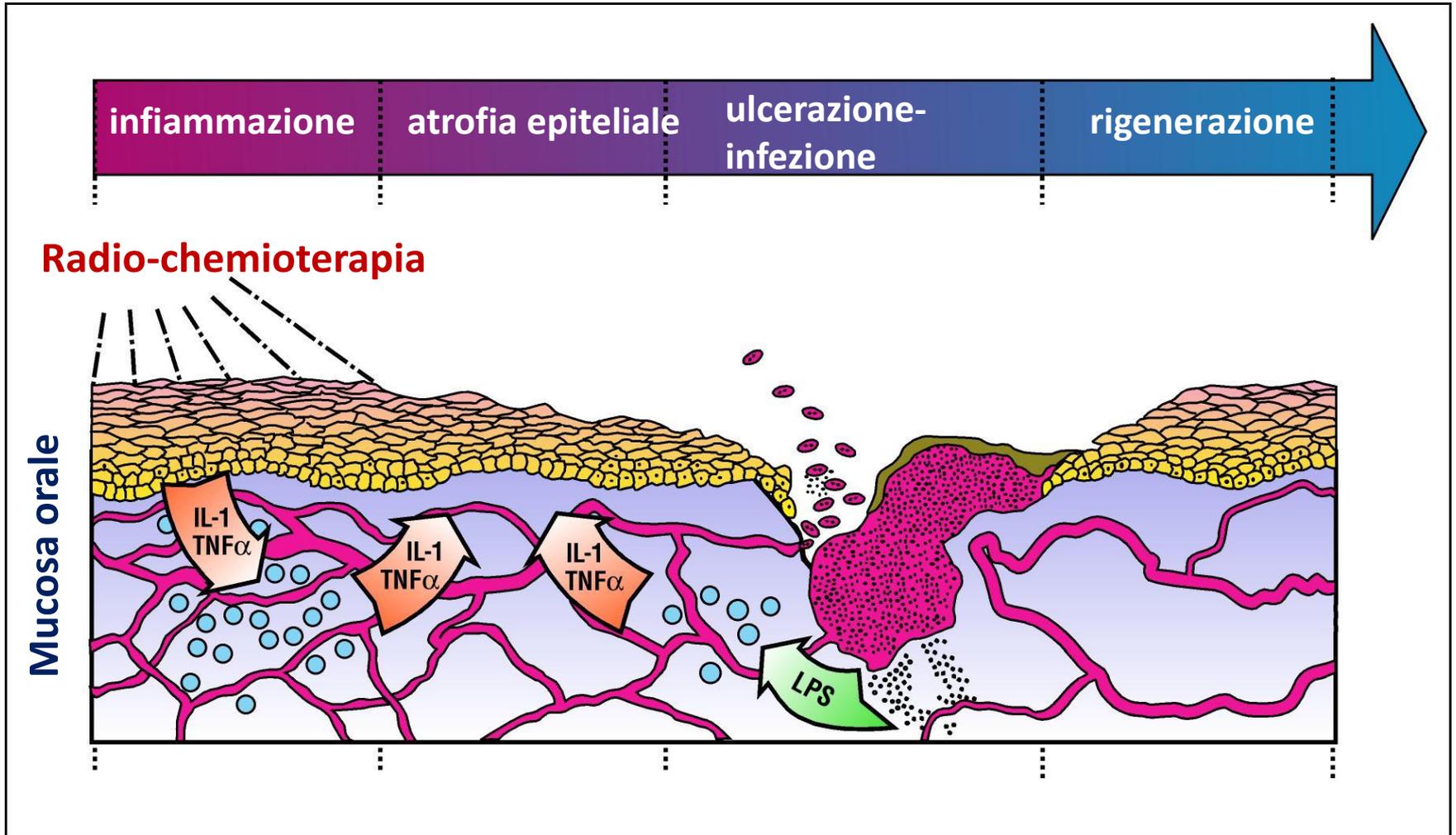
# Incidenza

## Dimensione del problema

- la mucosite orale colpisce il 91% dei pazienti
- la mucosite nel 66% è di grado 3-4
- più frequente nel T primitivo a partenza dal cavo orale e dalla orofaringe
- più frequente in corso di RCT
- favorita dal frazionamento alterato
- associata a dolore severo nel 54% dei casi
- causa importante perdita di peso ( $>5\%$ ) nel 54% dei pazienti
- ospedalizzazione nel 37%
- non differenza significativa di mucosite severa tra IMRT, 3D RT

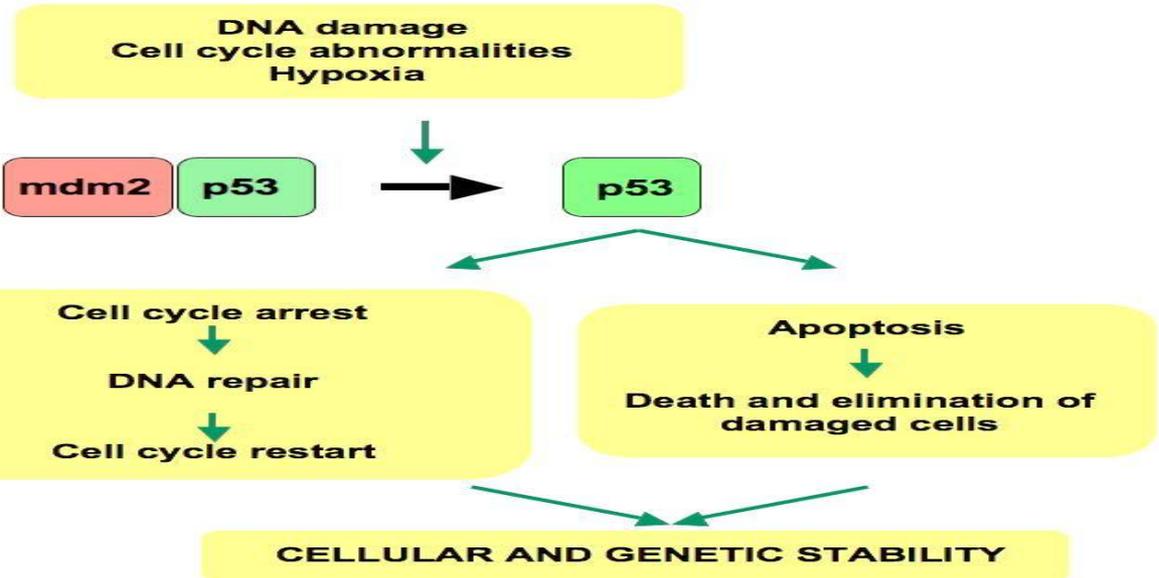
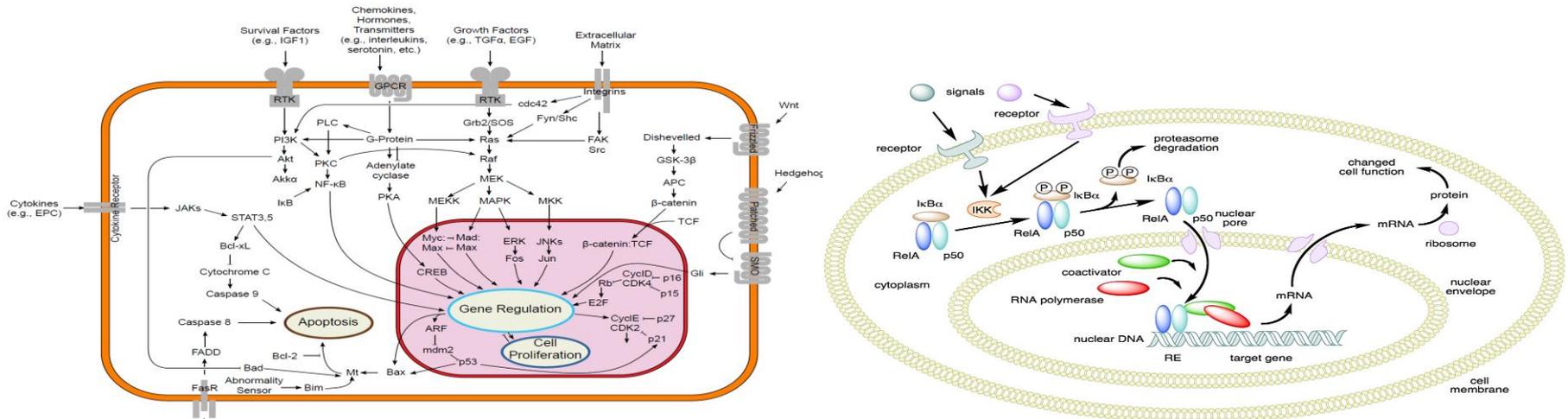
# Fasi del danno alla mucosa

Storicamente 1998, secondo Sonis, la mucosite comprende quattro fasi



# Patogenesi

Notevoli progressi nella comprensione delle basi molecolari del danno



# Patogenesi

- la RT/CT danneggia direttamente le cellule basali dell'epitelio che perdono la capacità di rigenerare
- il danno microvascolare può giocare un ruolo significativo
- RT/CT danneggia indirettamente mediante la produzione di reactive oxygen species (ROS), mediatori cruciali nella catena degli eventi biologici
- ROS stimolano un numero di fattori di trascrizione: (Nuclear factor-KB e Citochine proinfiammatorie: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6) che iniziano una serie di eventi dannosi
- ROS danneggiano anche direttamente le cellule, i tessuti, i vasi sanguigni

# Scale

Le scale di tossicità più comunemente usate per la mucosite orale sono:  
WHO e (CTCAE) ver 4.0

Integrano segni, sintomi orali, e disturbi funzionali

PARAMETRI	GRADUALITA'				
Grado	G-0	G-1	G-2	G-3	G-4
Gravità	Nessun dolore	Senza ulcerazioni	Presenza di ulcere localizzate	Presenza di ulcere profonde	Presenza di ulcere molto profonde
Sintomi	Lieve bruciore alla bocca	Lieve dolore alla cavità orale	Dolore alla cavità orale	Dolore intenso alla cavità orale	Forte dolore alla cavità orale
Alimentazione	Si spontanea	Si spontanea	Si spontanea piuttosto liquida	Solamente dieta liquida	Impossibilità di alimentazione
Diagnosi clinica	Eventuali rossori alle mucose	Lieve dolore senza ulcerazioni	Dolore e difficoltà ad alimentarsi presenza di ulcerazioni	Dolore intenso ulcerazioni e abrasioni estese	Fortissimo dolore ulcere estese e profonde nella cavità oro-faringea

# Approccio terapeutico 'standard' di riferimento

- uso frequente di sciacqui orali non medicati, salini
  - uso di spazzolini morbidi, sostituiti in maniera regolare
  - analgesia con oppiacei
  - analgesici topici per il sollievo a breve termine
  - screening per il rischio nutrizionale e nutrizione enterale precoce
  - sciacqui con **BENZIDAMINA** (Xentafid) (raccomandazione I,A)
  - crioterapia orale in caso di CT con 5-Fu in bolo
- 
- antibiotici non raccomandati
  - colluttori a base di alcool non raccomandati
  - Clorexidina non raccomandata
  - Sucralfato orale non raccomandato

Mucositis Study Group of MASCC/ISOO Linee Guida ESMO gruppo di lavoro: Gennaio 2008, ultimo aggiornamento luglio 2011

# Necessità di nuove strategie terapeutiche

- Necessità di confrontare e migliorare l'approccio terapeutico 'standard' di riferimento con altri farmaci e dispositivi per prevenire e trattare la mucosite
- In effetti, allo stato attuale, le terapie di supporto proposte ai pazienti sono molto diversificate. Spesso i presidi adottati non sono efficaci
- Il gruppo di lavoro AIRO testa collo si sta occupando di studiare e creare indicazioni comuni per la gestione della mucosite determinata dai trattamenti RT/RCT

# Modello organizzativo implementato nella radioterapia di Taranto

- prevenzione e trattamento della mucosite orale e faringea
- prevenzione e trattamento della micosi
- trattamento del dolore del cavo orale e faringeo
- trattamento della iposcialia
- prevenzione della xerostomia
- prevenzione e trattamento della dermatite
- prevenzione e trattamento di emesi
- supporto nutrizionale: **orale, parenterale, enterale**

# ■ Prevenzione e trattamento della mucosite oro-faringea

Tra i vari preparati presenti in commercio, ci hanno maggiormente convinto, in base ai dati di efficacia pubblicati, le seguenti preparazioni

- Preparato antibatterico, antiinfiammatorio a base di **Benzidamina** (Xentafid)
- Preparato a base di **acido ialuronico + un pool di aminoacidi** (Mucosamin spray)
- Preparato a base di fermento lattico **Lactobacillus brevis CD2** (CD#2) interferisce con il metabolismo dell'arginina riducendone la disponibilità per i micro-organismi patogeni arginino-dipendenti, e per i processi infiammatori collegati alle poliammine ed al NO (ossido nitrico)

Evidence Based Practice Information Sheets for Health Professional vol 2 1998

Colella G. International Journal of Immunopathology and Pharmacology Vol 23 n1 2010

Sharma A Journal of Clinical Oncology ASCO 2009

## ■ Prevenzione e trattamento della mucosite orale e faringea

Il **Fluconazolo** (Diflucan) in profilassi si è mostrato efficace nel ridurre l'incidenza, il tempo alla comparsa e la severità della mucosite rispetto al placebo

La profilassi dovrebbe partire dalla seconda settimana di RCT o dalla insorgenza della mucosite e proseguire per tutto il tempo della RCT. L'uso soltanto topico del Fluconazolo in profilassi si è dimostrato meno efficace del Fluconazolo sistemico.

In caso di resistenza al Fluconazolo utilizziamo **Itraconazolo** (Triasporin) sospensione orale, con lo stesso dosaggio.

Nicolatou-Galitis O.  
Support Care Cancer 2006

Corvò R. Eur J Cancer Care 2008

# ■ Prevenzione e trattamento della mucosite

- **Xentafid collutorio:** 15 ml preferibilmente puro o diluito in 15 ml di acqua: 3 sciacqui e gargarismi al giorno
- **Soluzione\* di acqua e bicarbonato:** 3-4 sciacqui al giorno preferibilmente dopo i pasti + 3 piccoli sorsi, previene la micosi (\*un bicchiere di acqua da 200 ml + un cucchiaino di bicarbonato di sodio)
- **Infusione di camomilla o malva:** sciacqui
- **Faringel:** un cucchiaino 2-3 volte al giorno
- **CD#2:** 6 compresse al giorno da sciogliere in bocca
- **Mucosamin spray:** detergere prima il cavo orale e l'area ulcerata da eventuale materiale estraneo con sciacqui o con una garza, poi spruzzare

fase  
ulcerativa

**Igiene orale:** lavare i denti dopo i pasti con uno spazzolino morbido e nuovo o con un tampone, dentifricio antibatterico e ricco di fluoro: es: Biotene dentifricio. Limitare l'uso di protesi dentarie, se utilizzate pulirle con prodotti specifici

# ■ **Trattamento della mucosite nella fase ulcerativa nei pazienti a maggior rischio di sviluppare micosi**

scheda  
M2

- **Mucosamin spray:** detergere prima il cavo orale e l'area ulcerata da eventuale materiale estraneo con sciacqui o con una garza, poi spruzzare  
e / o
- **CD#2:** 6 compresse al giorno da sciogliere in bocca
- **Blu di metilene:** 2-3 pennellature al giorno sulle aree ulcerate

+ **profilassi della micosi** con

- **Diflucan** (Fluconazolo): soluzione per sospensione orale, **100 mg/die**, trattenere la soluzione all'interno del cavo orale per alcuni secondi e poi deglutire.  
Assumere lontano dai pasti

**Altro** : .....

# ■ Trattamento della micosi

- **FLUCONAZOLO:** (Diflucan) soluzione per infusione orale: **100 mg per 2 volte al giorno**, trattenere la soluzione all'interno della bocca per circa 20 secondi, poi deglutirla evitando di risciacquare la bocca subito dopo. Da assumere lontano dai pasti.

**Altro** : .....

	RT 1 settimana	RT 2 settimana	RT 3 settimana	RT 4 settimana	RT 5 settimana	RT 6 settimana	RT 7 settimana
lun							
mar							
mer							
gio							
ven							
sab							
dom							

# Screening per il rischio nutrizionale

## Valutazione preliminare dello stato nutrizionale

attraverso :

- *Compilazione della Scheda **MUST** (peso, altezza, BMI, calo ponderale degli ultimi 3-6 mesi)*
- *Controllo di parametri di laboratorio: albuminemia, emocromo, transferrina, elettroliti (Na, K, Ca, Cl, fosforo, magnesio) glicemia, azotemia, creatinina, colesterolo, trigliceridi, protidemia, AST, ALT, gammaGT, amilasi, azoturia 24 h*

**Il trattamento nutrizionale sarà diversificato secondo la categoria di malnutrizione**

# Supporto nutrizionale

## Categoria 1: rischio di malnutrizione calorico proteica

- dieta ipercalorica ed iperproteica
- eventuale successivo supporto nutrizionale orale con integratori alimentari

## Categoria 2: malnutrizione lieve moderata

- alimentazione per os + nutrizione parenterale con sacca personalizzata 1000 o 1350 Kcal/die iv centrale in 10 ore
- valutazione per successiva nutrizione enterale con PEG

## Categoria 3: malnutrizione grave

- alimentazione per os + nutrizione parenterale con sacca (Periven 1700 Kcal o Kabiven 1900-2300 Kcal) iv >10 ore
- passaggio a nutrizione enterale con PEG (Jevity plus 800-1600 ml/die = 960-1920 Kcal die) con nutripompa per almeno 20 ore al dì

# Dolore del cavo orale e faringeo

## Dimensione del problema

**Incidenza:** i due terzi dei pazienti affetti da neoplasia del testa collo hanno dolore severo

**Eziologia:** spesso misto nocicettivo e neuropatico

- **Dolore nocicettivo:** danno dei tessuti: mucosite, compressione tumorale, infiltrazione osso, osteoradionecrosi
- **Dolore neuropatico:** danno del sistema nervoso periferico o centrale  
nervi sensoriali della faccia, del collo, della spalla  
bruciore, dolore lancinante ,allodinia

**La componente emozionale-cognitiva è molto importante nel dolore da cancro rispetto al dolore non da cancro**

# Dolore

## ○ dolore causato da RCT:

- dolore da mucosite
- dolore da fibrosi da raggi
- neuropatia periferica da CT
- dolore da infezione locale o sistemica

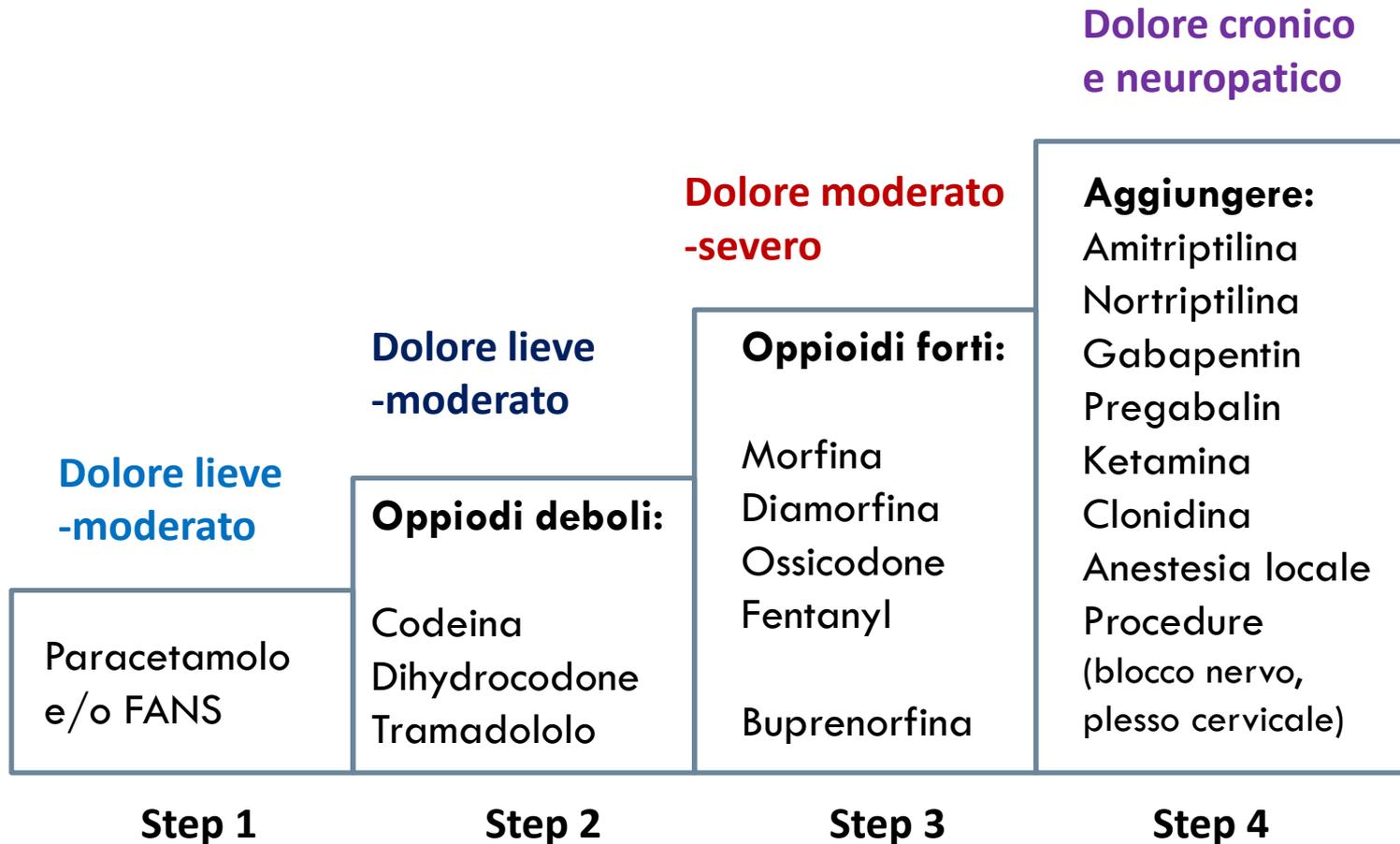
## ○ dolore causato dal tumore stesso:

- dolore da infiammazione cancro relata
- dolore da compressione dei tessuti
- dolore da infiltrazione di ossa, nervi

## ○ dolore causato dalla chirurgia:

- dolore da danno dei nervi soprattutto nella linfoadenectomia

# The WHO 3-step ladder, with step 4 modification (Vargass –Shaffer 2010)



# ■ Trattamento del dolore del cavo orale e faringeo

**Advantage of early induction of opioid to control pain induced by irradiation in head and neck cancer patients.**

Vantaggio dell'utilizzo precoce degli oppioidi, **quando il dolore è lieve**, rispetto al differirlo a quando il dolore è moderato.

L'introduzione precoce es Ossicodone si è dimostrata efficace nel controllo del dolore, ha richiesto un dosaggio più basso di oppioide, ha permesso una alimentazione per os più regolare e più a lungo, ha permesso una minore riduzione del peso corporeo, rispetto alla somministrazione più tardiva

- Ossicodone + paracetamolo( Depalgos) compresse
- Fentanil (Fentalgon) cerotto **se il paz. non deglutisce**
- Fentanil (Abstral) compressa sublinguale x dolore episodico



# ■ trattamento del dolore intenso episodico

scheda D2

**Abstral** massimo 4 somministrazioni al giorno per un totale di 8 cpr die

Consumare i pasti dopo 30 minuti dalla somministrazione

- **1°somministrazione** : Abstral 100 una cpr
- **2°somministrazione** : Abstral 100 una cpr, se non sollievo dal dolore entro 15-30 minuti assumere una seconda cpr di Abstral 100
- **3°somministrazione** : Abstral 100 una cpr, se nella somministrazione precedente sono state necessarie due compresse assumere una cpr di Abstral 200
- **4°somministrazione** : Abstral 100 una cpr, o Abstral 200 una cpr

# Emesi

## Definizione

- nausea e vomito acuti 0-24 ore dopo la chemioterapia, massimo rischio durante le prime 4 ore
- nausea e vomito tardivi 24-120 ore dopo la chemioterapia, può persistere alcuni giorni, anche fino al ciclo successivo
- nausea vomito anticipatori giorni o ore prima di un nuovo ciclo di CT in pazienti con pregressa esperienza di emesi da CT

# Emesi

**Il potenziale emetogeno dei farmaci chemioterapici è classificato in 4 gruppi**

livello	frequenza emesi	chemioterapici
4 alto	>90%	CDDP >50 mg/m <sup>2</sup>
3 moderato	30-90%	Carboplatino CDDP <50 mg/m <sup>2</sup>
2 basso	10-30%	Docetaxel Paclitaxel 5-Fu Cetuximab
1 minimo	<10%	

# Farmaci antiemetici

- **Antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> serotonina :**  
**dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron**

Efficaci nella profilassi di nausea e vomito acuti.

Nella protezione della fase tardiva richiedono un dosaggio aggiuntivo.

**Palonosetron** rispetto agli 5-HT<sub>3</sub> antagonisti ha dimostrato in studi di fase III, maggiore efficacia, soprattutto nel prevenire nausea e vomito ritardati (più lunga emivita) con una singola dose ev somministrata prima della CT

- **Corticosteroidi:**

**desametasone**

non ha indicazione specifica come antiemetico, ma la letteratura indica che 20 mg di desametasone aggiunto ad un 5-HT<sub>3</sub> RA aumenta in modo significativo il controllo della fase acuta di nausea e vomito

## ■ Antagonisti dei recettori NK-1 (neurochinina)

### Aprepitant

blocca il legame della sostanza P ai recettori del SNC, ha un meccanismo antiemetico differente e complementare rispetto agli 5-HT3 RA

Aprepitant da solo non conferisce la stessa efficacia dei 5-HT3 RA e deve essere impiegato in combinazione con questi ultimi e con Dex

Studi randomizzati di confronto tra il regime a due farmaci (5-HT3 RA + Dex) ed il regime a tre farmaci con l'aggiunta di Aprepitant, hanno dimostrato un miglior controllo sia della emesi acuta (89% vs 78%) sia della emesi ritardata (75% vs 56%)

## Standard attuale per la prevenzione di emesi acuta e ritardata da CDDP

Prevenzione emesi acuta	Prevenzione emesi tardiva
5-HT3 RA + Dex + Aprepitant	Dex + Aprepitant

Linee guida antiemesi del meeting di Perugia 2004 sotto il patrocinio del MSCC

*Buon anno 2013 a tutti*

**10 anni di Radioterapia a Taranto**



*un ringraziamento personale  
al Dr. Silvano  
per il suo modo di essere primario*