

ESOFAGITI

Presidi di prevenzione e trattamento delle tossicità.

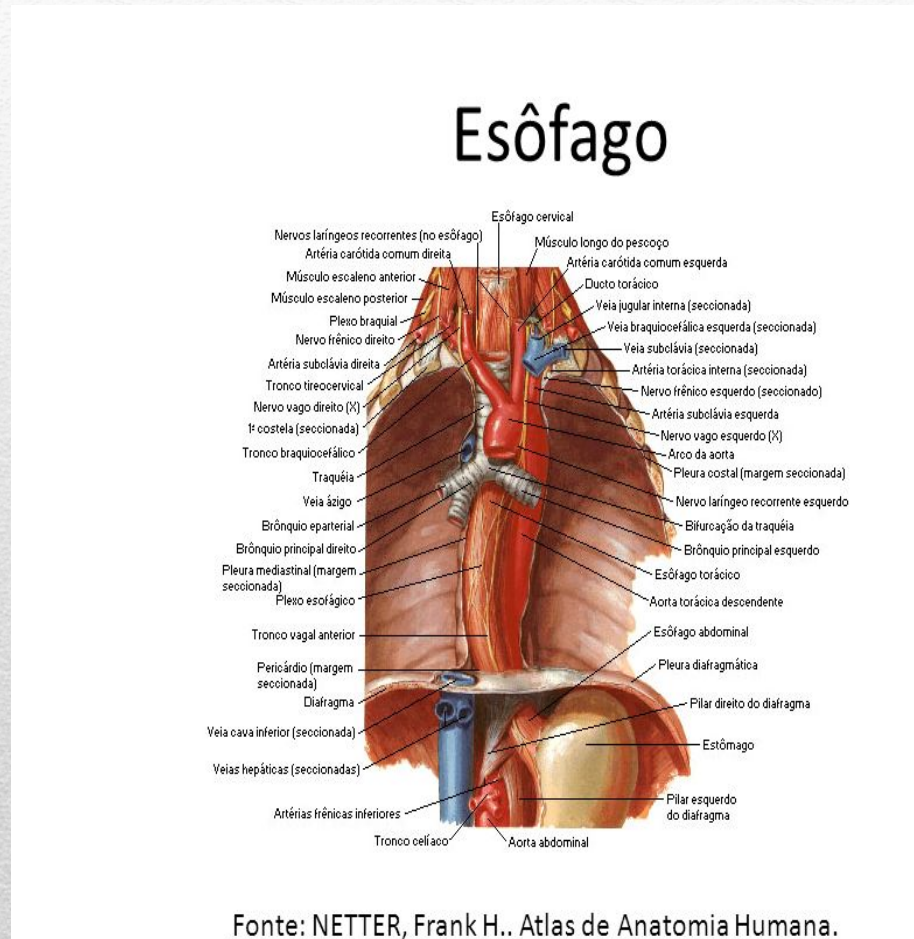
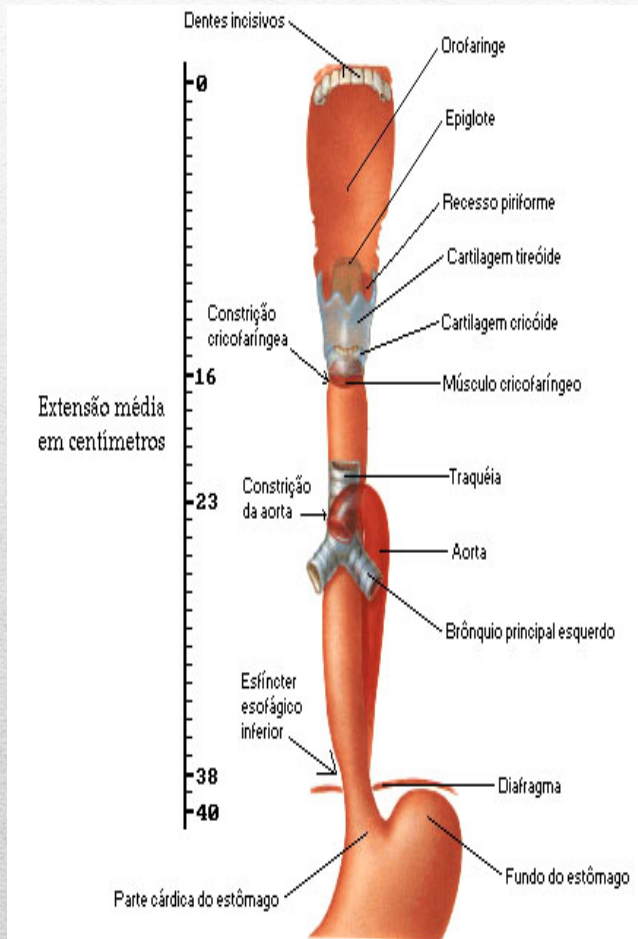
INCONTRO AIRO-LAM DICEMBRE 2017
ROMA, Centro Studi Cardello – 4 Dicembre 2017

Dott. Raffaele BARBARA
Dirigente medico - U.O.C. Radioterapia Oncologica

ESOFAGO

Conduto musculo-membranoso, longo cerca 25 cm, interposto tra la faringe e lo stomaco. Si trova situato quasi interamente nel torace, davanti alla colonna vertebrale. Presenta nel suo decorso tre restringimenti fisiologici, situati a **livello della cricoide**, della **bifurcazione traqueale** e **del diafragma**.

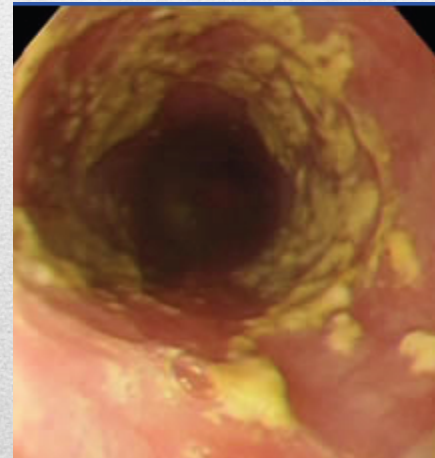
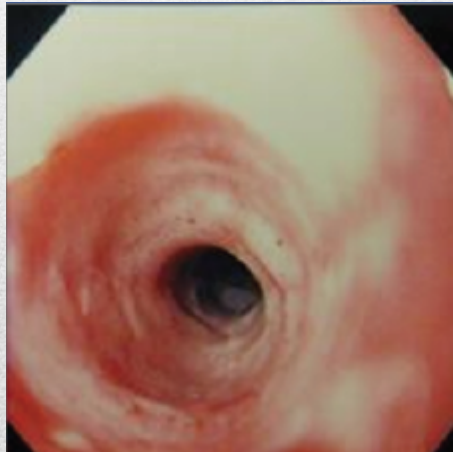
Struttura della parete: **Tonaca Mucosa**, **Tonaca Sottomucosa**; **Tonaca Muscolare**; **Tonaca Adventizia**; **Tonaca Sierosa**;



Fonte: NETTER, Frank H.. Atlas de Anatomia Humana.

PATOGENESI

L'esofagite acuta radiazioni è dovuta principalmente agli effetti sullo strato epiteliale basale. Le radiazioni provocano un assottigliamento della mucosa, che può progredire in una perdita totale e/o parziale dello strato mucoso.



L'infezione da candida può sovrapporsi come complicanza del trattamento

Esofagite

I sintomi più frequenti (che possono essere assenti nelle forme lievi) sono rappresentati da: **rigurgiti acidi**, **pirosi retrosternale** che si irradia fino al giugulo, **dolore toracico retrosternale** che si può irradiare posteriormente e che può essere scambiato per dolore anginoso, **disfagia** (dovuta a stenosi dell'esofago o ad alterazioni della motilità del viscere) conseguenza della flogosi cronica.

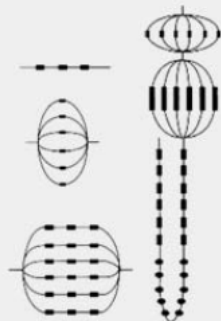
Periesofagite

Processo flogistico acuto o cronico del connettivo che circonda l'esofago, secondario a un'esofagite o a una perforazione dell'esofago nello spazio mediastinico.



Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

Organi a rischio e constraints di dose



Esofago

Se frazionamento convenzionale:

> 50 Gy a < 30% del volume

se CT concomitante > 45 Gy a < 40% del volume

Se ipofrazionamento:

adattare i suddetti parametri alla dose per frazione ed alla dose totale
valutare anche la Dmax

A CURA DEL GRUPPO AIRO REGIONALE EMILIA ROMAGNA – MARCHE
Coordinatore Giovanna Mantello

Cooperative Group Common Toxicity Criteria

Cooperative Group Common Toxicity Criteria

Instructions

1. Toxicity grade should reflect the most severe degree occurring during the evaluated period, not an average.
2. When two criteria are available for similar toxicities, the one resulting in the more severe grade should be used.
3. Toxicity grade = 5 if that toxicity caused the death of the patient.
4. Refer to detailed toxicity guidelines in the protocol, or to RTOG Headquarters for toxicity not covered on this table.
5. The evaluator must attempt to discriminate between disease/treatment and related signs/symptoms.
6. An accurate baseline prior to start of therapy is necessary.

LIEVE **Grado I:** erosioni singole o multiple che interessano una singola plica: le erosioni possono essere eritematose o eritematose-essudative

EROSIVA **Grado II:** multiple erosioni che interessano più di una plica longitudinale: le erosioni possono essere confluenti senza interessare l'intera circonferenza

STENOTICA **Grado III:** erosioni circonferenziali

Grado IV: ulcera e/o stenosi

Grado V

DISFAGIA, ODINOFAGIA, LIEVE, può richiedere Anestetici locali o Analgesici non Narcotici; Dieta Semiliquida

DISFAGIA, ODINOFAGIA MODERATA, Anestetici locali o Analgesici non Narcotici; Dieta Semiliquida

DISFAGIA; ODINOFAGIA SEVERA; disidratazione; perdita di corporea (>15% rispetto al pretrattamento) consigliato SNG; Idratazione e.v. o dieta ipercalorica.

Ostruzione completa; Ulcera; Perforazione; Fistola;

Quando la Radioterapia è l'unico trattamento utilizzato, l'esofagite si riscontra a 20-30Gy due/tre settimane dall'inizio della terapia. La sintomatologia, di solito, inizia a diminuire due/tre settimane dopo la RT.

Gli obiettivi per il controllo sintomatico sono:

- protezione della mucosa esofagea;
 - diminuzione della produzione di acido dallo stomaco;
 - controllo del dolore;
 - controllo della nausea;
 - prevenzione delle infezioni fungine opportuniste;
-

Esofagiti prevenzione primaria

Stress emozionale;

Alcool, Fumo e altri tossici;

Abitudine a bere poca acqua;

FANS;

Dieta:

- nutrizione con maggiore tendenza all'alcalinità (frutta e verdura), ed evitare l'eccesso di acidificanti quali carboidrati, carne, formaggi e salumi;
- evitare cibi piccanti;
- evitare cibi duri;
- evitare cibi e bevande acide;
- masticare il cibo accuratamente;

Mancato rispetto dei ritmi circadiani (sonno veglia).

METODOLOGIA

Criteria P.I.C.O. (*Popolazione-Intervento-Confronto-Outcome*).

La R.C. deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.

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)
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 yyy”	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)

DIETA

POSITIVA FORTE

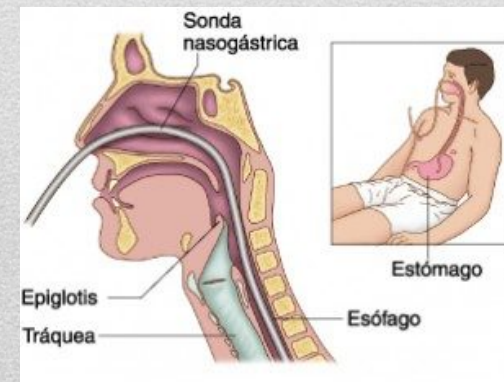
Grado 1: Dieta semiliquida; Dieta semiliquida fredda;

Latte, Parmigiano, Pastina, Semolino, Riso, Carne magra o carne bianca, Omogeneizzato di carne, Yogurt di frutta senza pezzi, Omogeneizzati di frutta, Pesce, Formaggi freschi, Creme di verdure, Verdure cotte, Patate cotte al vapore o purè, Frutta cotta o Mousse di frutta, Succo di frutta, Pane, Olio, minestre tiepide o fredde di **LEGUMI** e **SOIA**, Biscotti, Fette biscottate.

Grado 2: Dieta disfagia;

Latte, Parmigiano, Semolino, Riso, Carne omogeneizzata, Formaggi morbidi, Creme di verdure, Purè di patate, creme di **LEGUMI**, Latte di **SOIA**, Mousse di frutta, Succo di frutta, Pane, Olio, Budini, Gelati.

Grado 3 e Grado 4: Nutrizione Enterale (SNG)



CLASSIFICAZIONE DEGLI ALIMENTI IN BASE ALLA LORO DENSITA' O CONSISTENZA

- LIQUIDI (*freddi o tiepidi*): acqua, tè, brodo, infusi, tisane. In genere controindicati
- LIQUIDI DENSII sciroppo: succo di frutta, latte, frappè, yogurt da bere, cioccolata calda
- SEMILIQUIDI tipo crema: creme di verdure o di cereali, semolini, gelato, dolci in crema, yogurt da latte intero cremoso
- SEMISOLIDI tipo crema densa: purea, polenta morbida, soufflè, budino, mousse, formaggi cremosi
- SOLIDI DENSII: gnocchi conditi e ben scivolosi, soufflè, ricotta.

DENSITA' NUTRIZIONALE

Ogni piatto dovrebbe fornire 15 g di proteine e circa 300 calorie in un volume di 200-250 ml. Pertanto offrendo non meno di due piatti semiliquidi per pasto con dessert, si copre il fabbisogno calorico di circa il 70-80% delle calorie totali.

Importante è mantenere l'IDRATAZIONE.

DIETA: Kcal circa 1700 die;

Consigliato apporto calorico: Carboidrati non superiore al 55%;

Proteine 20%(1.2g-2g/kg/die); 20% Grassi; Fibre 5%;

La dieta semiliquida/liquida aiuta il paziente a mantenere un'adeguata idratazione e un congruo apporto calorico.

Pasti ridotti e frequenti, evitare alimenti caldi o troppo freddi.

Evitare fumo, alcool, caffè, cibi piccanti o acidi, patatine, crackers, grassi e cibi difficilmente digeribili.

ESEMPIO DI MENU SEMILIQUIDO

COLAZIONE



PRANZO



CENA



E SE E' NECESSARIO INTEGRARE?

AGGIUNGERE



[Lung Cancer \(Auckl\)](#). 2016 Oct 13;7:119-127. doi: 10.2147/LCTT.S96443. eCollection 2016.

Radiation-induced esophagitis in lung cancer.

Baker S¹, Fairchild A¹.

⊕ Author information

Abstract

Radiation-induced esophagitis is the most common local acute toxicity of radiotherapy (RT) delivered for the curative or palliative intent treatment of lung cancer. Although concurrent chemotherapy and higher RT dose are associated with increased esophagitis risk, advancements in RT techniques as well as adherence to esophageal dosimetric constraints may reduce the incidence and severity. Mild acute esophagitis symptoms are generally self-limited, and supportive management options include analgesics, acid suppression, diet modification, treatment for candidiasis, and maintenance of adequate nutrition. Esophageal stricture is the most common late sequela from esophageal irradiation and can be addressed with endoscopic dilatation. Approaches to prevent or mitigate these toxicities are also discussed.

Conclusion

Despite improvements in RT delivery techniques, treatment induced esophagitis continues to be a common and at times severe side effect for patients undergoing treatment for lung cancer.

With aggressive symptomatic intervention and nutritional support, few patients require treatment breaks.

Ongoing research in radioprotective agents and continued refinements of RT, such as adaptive image-guided therapy, may continued reduce the detrimental impact of acute and late esophageal toxicity in the future.

ESOFAGITE

Pratica clinica

RTOG GRADO

TERAPIA

Grado 1

Sucralfato 1 bustina prima dei pasti;
MAALOX 1 misurino dopo i pasti;
Analgesici non narcotici;
Terapia Analgesica Topica (Lidocaina viscosa)??;
Antimicotici (Itraconazolo; Fluconazolo, 1 MISURINO 30' prima dei pasti);

Grado II

Cortisone per os in formulazioni liquide o disciolte in acqua;
Analgesici (Oppiacei e derivati) (Fentanyl trans dermico, 12.5mcg/72ore);

Grado III

Posizionamento SNG; integrare dieta liquida con prodotti Ipercalorici e Iperproteici;

Grado IV

Ricovero Ospedaliero per supporto intensivo ed eventuale CHIRURGIA;

Protettori per la mucosa gastrica (1° generazione)

Antagonisti del recettore istamina-2

Questi agenti riducono la produzione di acido gastrico bloccando i recettori di istamina-2 (H₂) nelle cellule gastriche.

Ranitidina cloridrato (Zantac, Zantac 75, Zantac 150)

La Ranitidina inibisce l'istamina al recettore H₂ delle cellule parietali gastriche, con conseguente riduzione della secrezione acida gastrica, del volume gastrico e delle concentrazioni di ioni idrogeno.

Cimetidina (Tagamet HB 200)

La cimetidina inibisce l'istamina ai recettori H₂ delle cellule parietali gastriche, diminuendo la secrezione acida gastrica, il volume gastrico e le concentrazioni di ioni idrogeno.

Famotidina (FAMOTIDINA EG ®)

La famotidina inibisce competitivamente l'istamina ai recettori H₂ delle cellule parietali gastriche, con conseguente riduzione della secrezione acida gastrica, del volume gastrico e delle concentrazioni di idrogeno.

Positiva forte

Maalox plus sospensione orale; flacone da 200ml;

Principio attivo: Idrossido di Magnesio, Idrossido di Alluminio, Dimeticone.

Antiacido a base di Idrossido di Magnesio ed Idrossido di Alluminio che riducono il senso di bruciore neutralizzando l'iperacidità. La presenza del dimeticone, invece, ha un'azione contro il gonfiore intestinale causa di meteorismo e flatulenza.

Posologia: 2-4 cucchiaini 4 volte al giorno, 20-60 minuti dopo i pasti e prima di coricarsi.

Positiva forte

Sucralfato (SUCRALFIN bustine granulari)

(Principio attivo: idrossido di alluminio sucrosio-solfato) ricopre preferenzialmente la mucosa danneggiata dall'ulcera e ne favorisce la cicatrizzazione. Poiché richiede un pH acido per agire, il sucralfato non va somministrato assieme ad altri antiacidi e/o altre preparazioni contenenti sali di bismuto hanno azione gastroprotettiva.

Posologia: Una bustina prima dei pasti e prima di coricarsi per 2 volte die.

(Preferibile sciogliere la bustina di granulato con un pò di acqua)

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA (PPI)

Positiva Debole

Omeprazolo (Mepral): Farmaco, avente formula $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, derivato *tronilbenzimidazolico della piridina*; è un farmaco antisecretivo impiegato nella terapia dell'ulcera peptica e dell'esofagite;

Posologia: 1 cpr 20mg die.

Positiva Debole

Lansoprazolo (Lansoprazolo): Farmaco usato nelle malattie da ipersecrezione acida gastrica, nelle esofagiti, nella protezione della mucosa gastrica dagli effetti dei FANS, interviene diminuendo in maniera drastica la produzione di acido cloridrico e la retrodiffusione di ioni H dal lume gastrico nella mucosa (meccanismo questo che provoca le lesioni della parete).

Diminuendo la produzione acido gastrica impedisce che, nel caso di incontinenza del cardias, l'acido cloridrico risalga in esofago provocando le lesioni tipiche dell'esofagite da reflusso.

Posologia: 1 cpr 30mg die;

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA (PPI)

POSITIVA DEBOLE

Esomeprazolo (Nexium, Nexium I.V.)

L'esomeprazolo riduce la secrezione acida gastrica inibendo la pompa parietale $H^+ / K^+ - ATP$. È usato per un massimo di 4 settimane per trattare e alleviare i sintomi delle ulcere duodenali attive. Può essere usato fino a 8 settimane per trattare tutti i tipi di esofagite erosiva. Posologia: 1cpr da 20mg die;

Rabeprazole (Pariet)

POSITIVA DEBOLE

Malattia da reflusso gastroesofageo GERD curativo o erosivo o ulcerativo, 20 mg PO qDay per 4-8 settimane; se non viene guarito dopo 8 settimane, può essere preso in considerazione un corso aggiuntivo di 8 settimane

Dosaggio di mantenimento (20 mg / die per un massimo di 12 mesi).

Modifiche al dosaggio

Insufficienza renale: non è necessario un aggiustamento della dose

Insufficienza epatica: aggiustamento della dose non necessario; Severe: non studiato

Pantoprazolo (Pantorc)

POSITIVA DEBOLE

Esofagite erosiva associata a GERD

Posologia: 40mg PO qDay per 8-16 settimane; In alternativa, 40 mg IV qDay per 7-10 giorni.

Terapia orale inappropriata o impossibile: 40 mg di infusione endovenosa su 15 minuti qDay per 7-10 giorni; passare a PO una volta che il paziente è in grado di deglutire

Agenti procinetici

Plasil (metoclopramide)

1cpr da 10mg da assumere 30 minuti prima dei pasti principali
(per una dose massima di 30mg *tre somministrazioni die*).

POSITIVA FORTE

Setofilm (Ondansetron)

Orodispersibile da 4mg o da 8 mg da assumere 30 minuti prima dei pasti principali.
(*maneggevole perché orodispersibile*)

POSITIVA FORTE

(Farmaci molto efficaci e maneggevoli ma da utilizzare solo se il pz. assume CT concomitante)

Zofran (Ondansetron)

cpr da 4mg o da 8 mg da assumere 30 minuti prima dei pasti principali.
(possibile somministrazione fl. ev. o in supposta).

POSITIVA FORTE

Sancuso (Granisetron)

cerotto trans dermico 3.1mg rilasciato in 24 ore.

POSITIVA FORTE

Fluconazolo (Diflucan)

POSITIVA FORTE

È un farmaco antimicotico facente parte della categoria dei farmaci azolici, agisce inibendo la 14 α -demetilasi del citocromo P450 fungino.

Posologia: cps da 100mg/die o in prevenzione 200 mg 3 volte a settimana; sciroppo 100mg die.

Itraconazolo (Sporanox)

POSITIVA DEBOLE

Itraconazolo è un agente antifungino triazolico sintetico che rallenta la crescita delle cellule fungine inibendo la sintesi del citocromo P-450-dipendente dell'ergosterolo, un componente vitale delle membrane cellulari fungine. Solo in casi selezionati, è efficace anche per l'infezione da Aspergilloso.

Posologia: 1cps da 100 mg; o 1fl per os da 150 ml/10 mg/ml.

Nistatina (Mycostatin sospensione orale 100.000 U.I./ml.

POSITIVA DEBOLE

Farmaco ben tollerato e privo di effetti collaterali clinicamente rilevanti. Somministrato per via orale, viene scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale, concentrandosi sulle pareti dove esplica la sua funzione biologica. La nistatina infatti risulta particolarmente efficace nel trattamento delle infezioni sostenute da Candida, legandosi probabilmente agli steroli di membrana di questi funghi e alterando il normale flusso elettrolitico e molecolare.

Posologia: 4-6 ml (400.000-600.000 U.I.) quattro volte die;

Amfotericina B (Fungizone e/o Ambisome)

POSITIVA DEBOLE

Farmaco meno maneggevole, la concentrazione consigliata per la fleboclisi è di 0,1 mg/ml (1 mg/10 ml) dose giornaliera di 0,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore. Il farmaco lega agli steroli nella membrana cellulare e altera la permeabilità. È usato nei pazienti con granulocitopenia. La via orale viene utilizzata di rado e non ha alcun vantaggio rispetto al clotrimazolo o alla nistatina orale.

TERAPIE DI ASSOCIAZIONE

Negativa Debole

Anestetici topici, come la xilocaina viscosa al 2%

Farmaci per il dolore sistemico (analgesici narcotici o non narcotici)

Miscela di parti uguali di:

Anestetico topico (xilocaina viscosa al 2%);

Antiacido (Maalox,);

Antistaminico (benadryl): blanda attività antiemetica, sedativa e antitosse;

Precauzioni

Trattare reflusso acido con i farmaci, far ingerire con la testa sollevata dal letto (evitare rigurgiti e prevenire P. Ab Ingestis);

Se febbre Antibiotico appropriato (AUGMENTIN 200mg 1cpr x 2) die;

Terapia Antalgica

OPPIOIDI MINORI

Positiva debole

CODEINA + PARACETAMOLO: Co Efferalgan o Tachidol 30 + 325mg; 60 + 500mg;
Somministrazione ogni 6-8 ore (1cpr x 2 o 1cpr x 3)

TRAMADOLO + PARACETAMOLO: Kolibri o Patrol 375 + 325mg;
Somministrazione ogni 6-8 ore (1cpr x 2 o 1cpr x3)

OPPIOIDI MAGGIORI per os

Positiva forte

AGONISTI PURI

Inizio effetto minuti - durata ore

Morfina 20+20/40+40

MS Contin o Oramorph SR *lento rilascio*

Ossicodone 20-20mg fino a 40 die *lento rilascio* (OxyContin)

OPPIOIDI MAGGIORI per os

Positiva debole

AGONISTI PARZIALI

Inizio effetto minuti Durata ore

Buprenorfina sublinguale 30min. 6-8ore
(Temgesic) cpr da 0,2 mg, 2 mg e 8 mg.

OPPIOIDI MAGGIORI via trans dermica

Positiva forte

AGONISTI PURI

Inizio effetto ore Durata ore

Fentanyl 6-12 60-72

AGONISTI PARZIALI via trans dermica

Positiva forte

Inizio effetto ore Durata ore

Buprenorfina 12-24 -72
(Transtec cerotto)

FENTANYL

POSITIVA FORTE

Le formulazioni trans-mucosali orali e nasali di fentanyl evitano il primo passaggio epatico.

E' 100 volte più potente e 800 volte più lipofilo della morfina, con attività selettiva per i recettori μ (sede sovraspinale, attività analgesia).

Il fentanyl è in grado di produrre un' *analgesia* più rapida rispetto alla morfina

La formulazione nasale è **più rapida** nel controllare il BTP sin dal 5° minuto rispetto al fentanyl citrato transmucosale.

Sloan'1998;'Mystakidou'2002;'Menahem'2004

Corticosteroidi

I corticosteroidi hanno proprietà anti-infiammatorie e causano effetti metabolici profondi e vari. Modificano la risposta immunitaria del corpo a diversi stimoli. I corticosteroidi possono essere usati in varie condizioni come esofagite eosinofila, esofagite da malattia infiammatoria.

POSITIVA DEBOLE

Prednisone (Deltacortene):

Posologia: 1cpr da 5mg die o 1cpr x 2 die fino a *1cpr 25 die al mattino*. (Si riduce gradualmente (a scalare) la dose per un periodo che dura dalle 2/3 settimane).

POSITIVA DEBOLE

Methylprednisolone (Medrol, Solu-Medrol):

Al posto del prednisone può essere utilizzata una dose equivalente di methylprednisolone (**Solu-Medrol**) 4mg/ml die o 8mg/ml iniettabile die fino a *20mg/ml die*.

Il methylprednisolone riduce l'infiammazione sopprimendo la migrazione dei leucociti polimorfonucleati e invertendo l'aumento della permeabilità capillare.

POSITIVA FORTE

Soldesam (Desametasone):

Farmaco antinfiammatorio steroideo, classe glucocorticoidi a lunga durata d'azione.

Posologia: 1fl 4mg i.m. la mattina (*che equivale a 20mg/ml methylprednisolone*);

POSITIVA FORTE

Bentelan (Betametasone):

farmaco antinfiammatorio steroideo, classe dei glucocorticoidi a lunga durata d'azione.

Posologia: 1fl 4mg i.m. la mattina; (*che equivale a 20mg/ml methylprednisolone*);

Steroidi, equivalenza potenza antiinfiammatoria e dosaggi

	Relativa potenza anti-infiammatoria	Equivalenza dosaggio (mg)	Capacità ritenzione di sodio	Emivita (ore)
Cortisone	0.8	25	0.8	8-12
Idrocortisone	1	20	1	8-12
Prednisone	4	5	0.8	12-36
Prednisolone	4	5	0.8	12-36
Methyl-prednisolone	5	4	0.5	12-36
Triamcinolone	5	4	0	12-36
Betametasone	25	0.75	0	36-72
Dexametasone	25	0.75	0	36-72



IL COUNSELING NUTRIZIONALE

Promuove un cambiamento nutrizionale, con l'obiettivo di un maggior benessere per il paziente

(si interviene sul processo decisionale del paziente si fonda sull'ascolto e il supporto)

RELAZIONE DI AIUTO tra un "CONSULENTE" e un "CONSULTANTE" in cui il primo aiuta il secondo a CAPIRE e a RISOLVERE determinati problemi in maniera INDIVIDUALIZZATA



Randomized control trials

Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients[☆]



Grith M. Poulsen^{a,c}, Louise L. Pedersen^{a,c}, Kell Østerlind^b, Lene Bæksgaard^b,
Jens R. Andersen^{a,c,*}

^a Department of Nutrition, Exercise and Sports, University of Copenhagen, DK-1958 Frederiksberg C, Denmark

^b Department of Oncology 5073, Rigshospitalet, DK-2100 Copenhagen Øe, Denmark

^c Nutrition Unit 5711, Rigshospitalet, DK-2100 Copenhagen Øe, Denmark

IMPACT OF NUTRITION ON OUTCOME: A PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER UNDERGOING RADIOTHERAPY

Paula Ravasco, MD,¹ Isabel Monteiro-Grillo, MD, PhD,^{1,2}
Pedro Marques Vidal, MD, PhD,¹ Maria Ermelinda Camilo, MD, PhD¹

Conclusions. During RT, nutritional interventions positively influenced outcomes, and counseling was of similar/higher benefit; in the medium term, only counseling exerted a significant impact on patient outcomes. © 2005 Wiley Periodicals, Inc. *Head Neck* **27**: 659–668, 2005

Parametri di valutazione per la supplementazione Dietetica

Valutazione stato di malnutrizione:

Dati anamnestici

Parametri antropometrici:

BMI, andamento del peso.

Parametri ematochimici:

albumina, transferrina, prealbumina.

BMI	STATO NUTRIZIONALE
< 18,5	Malnutrizione
> 24,5	Sovrappeso
> 29,5	Obesità

Parametro Ematico	Valori Normali
Albumina	3,5-5,0 g/L
Prealbumina	0,20-0,40 g/L
Transferrina	2,00-3,60 g/L

Diagnosi: calo ponderale del 10% del peso abituale in 6 mesi, o del 5% in 1 mese.

Parametro	Malnutrizione		
	Lieve	Moderata	Grave
Calo ponderale (su peso abituale)	5-10%	11-20%	>20%
IMC (o BMI) (kg/m ²)	17-18.4	16-16.9	< 16
Indice creatinina/altezza	99-80	79-60	< 60
Albumina (g/dL)	3.5-3.0	2.9-2.5	< 2.5
Transferrina (mg/dL)	200-150	149-100	< 100
Prealbumina (mg/dL)	18-22	10-17	< 10
Retinol-binding protein (mg/dL)	2.9-2.5	2.4-2.1	< 2.1
Linfociti /mm ³	1500-1200	1199-800	< 800
<i>Qualora non sia acquisibile alcuna informazione sul peso abituale ci si può riferire alla stima del peso ideale</i>			
Calo ponderale (su peso ideale)	10-20%	21-40%	> 40%

Il paziente oncologico beneficia indiscutibilmente dell'intervento nutrizionale

E' importante il fattore tempo quindi la possibilità di intervenire prima che la malnutrizione sia già instaurata

Criteria per l'indicazione all'integratore orale

- 1) Pazienti normo-nutriti ($BMI_{ATTUALE} > 18 \text{ kg/m}^2$) con anoressia e/o disfagia parziale (che non si ritiene saranno risolte entro 10-15 giorni) e che non assumano una quantità di cibo superiore al 50% rispetto al fabbisogno (formula di $HB_{PESO_{ATTUALE}} \times 1.2$);
- 2) Pazienti ipo-nutriti ($BMI_{ATTUALE} < 18 \text{ kg/m}^2$) con anoressia e/o disfagia parziale, che abbiano già perso il 5% del peso nei 6 mesi precedenti (rispetto al peso abituale) e che non assumano una quantità di cibo superiore al 50% rispetto al fabbisogno (formula di $HB_{PESO_{ATTUALE}} \times 1.2$)

Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients

Agostino Paccagnella^a, Ildamaria Morassutti^a and Giovanni Rosti^b

Criteria based on the ability to take food:

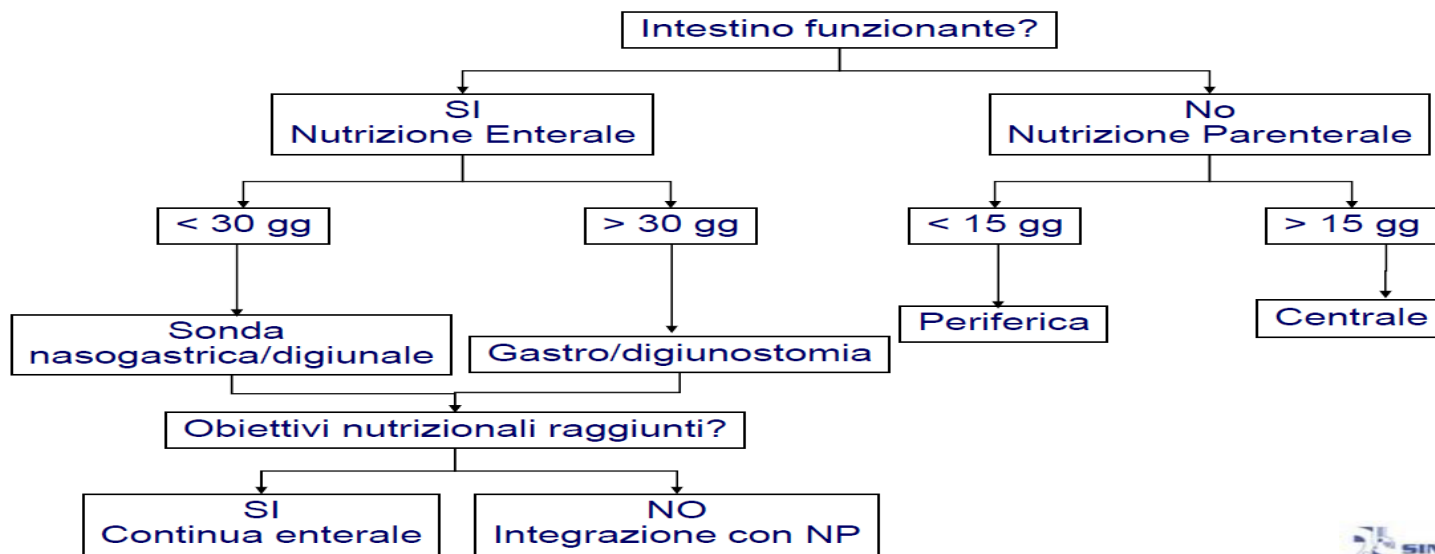
- 1) Normally nourished patients (CURRENT BMI <math>< 18 \text{ kg/m}^2</math>) or those at risk of malnutrition, with anorexia and severe dysphagia, with an expected or estimated calorie intake of <math>< 50\%</math> of requirements for at least 5-10 days.
- 2) Normally nourished patients (CURRENT BMI <math>< 18 \text{ kg/m}^2</math>) or those at risk of malnutrition with severe hypercatabolism, or with moderate hypercatabolism and with an expected or estimated calorie intake <math>< 50\%</math> of requirements for more than 7 days.

Criteria based on the rate of weight loss:

- 1) Malnourished patients (CURRENT BMI <math>< 18 \text{ kg/m}^2</math>) with a weight loss of 10% of their normal weight in the previous 6 months, with an expected or estimated calorie intake <math>< 50\%</math> of requirements for at least 5-10 days.
- 2) Malnourished patients (CURRENT BMI <math>< 18 \text{ kg/m}^2</math>) with a weight loss of 10% of their normal weight in the previous 6 months, who do not have dysphagia but suffer from uncontrollable vomiting (after main meals), which can cause gradual weight loss, even if slow.

Paccagnella, Current Opinion Oncology

Criteria di scelta della nutrizione artificiale





Review

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[☆]

Nutrición
Hospitalaria



Nutr Hosp. 2015;32(6):2446-2459
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Nutrientes y radioterapia; revisión de la literatura

Javier Luna¹, Enrique Amaya², M.^a Victoria de Torres³, M.^a Carmen Peña⁴ e Isabel Prieto¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Quirón Salud, Madrid. ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles.

³Hospital Universitario Fuenlabrada. ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España.

Esofagitis	Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. Algara <i>et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007 ⁴¹
	Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. Topkan <i>et al. Lung Cancer</i> 2009 ⁴²
	Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Topkan <i>et al. BMC Cancer</i> 2012 ⁴³
Mucositis	Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. Huang EY <i>et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2000 ⁴⁴
	Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. Cerchiatti <i>et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006 ⁴⁵
	Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: a retrospective study. Vidal-Casariago <i>et al. Nutr Cancer</i> 2013 ⁴⁶
	Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. Chattopadhyay <i>et al. South Asian J Cancer</i> 2014 ⁴⁷

Tabla III

Resumen de la evidencia existente entre vitaminas-minerales y cáncer (referencias bibliográficas más relevantes)

<i>Micronutriente</i>	<i>Efecto anti-cáncer</i>	<i>Efecto frente a la RT</i>	<i>Referencia</i>
Vitaminas A, C y E a altas dosis	Modifica la expresión de ciertos genes que interviene en procesos de diferenciación, reparación, inhibición del crecimiento y/o apoptosis en cultivos de células tumorales	Protegen la célula sana de la radiación y aumentan el efecto dañino sobre la célula tumoral	61
Vitaminas C y E	Disminuyen el riesgo de recurrencia o de recidiva de cáncer		71
Vitamina E	Actividad pro-apoptótica frente a la célula tumoral	Previene y/o mejora la fibrosis radioinducida Protegen la célula sana de la radiación y aumentan el efecto dañino sobre la célula tumoral	72 73 84
Vitamina E y Pentoxifilina	Vasodilatador Antioxidante Antiinflamatorio	Previene y/o mejora la fibrosis radioinducida	75 73 76 85
Selenio	Sin evidencia	Sin evidencia	81
Vitamina C	Reducción de la mortalidad cáncer-específica en pacientes con cáncer de mama.		86
Magnesio	Sin efecto	Sin efecto	83
Vitamina D	Procesos de reparación de ADN Efecto inmunomodulador del estroma y del sistema inmune	Reparador de queratinocitos dañados por la radiación	79 80 87

Nutrientes y radioterapia; revisión de la literatura

Nutr Hosp. 2015;32(6):2446-2459

2453

Acidi grassi Ω 3

Metanalisi

Pro

Colomer R et al.
Br J Nutr 2007;27:823

...supplementation with EPA (1.5-2.0 g/day) would lead to benefits at a biochemical, clinical and functional level...

Contro

Jewey A et al:
Cochrane, 2010

...there are no significant improvements in the management of symptoms when these immunonutrients are used compared to the hypercaloric and hyperproteic formulas generally administered or compared to the orexigenic agents already in use (e.g. Megesterol Acetate) **Megace**

	compressa	compresse
Meriva® di cui		
Estratto di Curcuma	100 mg	200 mg
Fosfolipidi di Soia	200 mg	400 mg
Curcuminoidi	95 mg	190 mg
PEPE NERO	2,105 mg	4,21 mg
in piperina	2 mg	4 mg



NEGATIVA DEBOLE

Buijs N et al: Am J Clin Nutr. 2010;92:1151-6

Perioperative **arginine-supplemented nutrition** in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival.

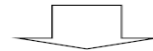
Perioperative arginine-enriched enteral nutrition significantly improved the long-term overall survival and long-term disease-specific survival in malnourished patients with head and neck cancer.

Influence of an immuno-enhanced formula in postsurgical ambulatory patients with head and neck cancer

O. Izaola, D. A de Luis, L. Cuellar, MC Terroba, M Ventosa, T Martin, R Aller

(*Nutr Hosp.* 2010;25:793-796)

Objective: The aim of our study was to investigate the influence of an oral immunoenhanced supplement (arginine and glutamine) on nutritional and biochemical parameters in postsurgical ambulatory patients with head and neck tumor.



In conclusion, at dose used, arginine and glutamine enhanced formula improved seric protein levels in ambulatory postoperative head and neck cancer pa-

NEGATIVA DEBOLE



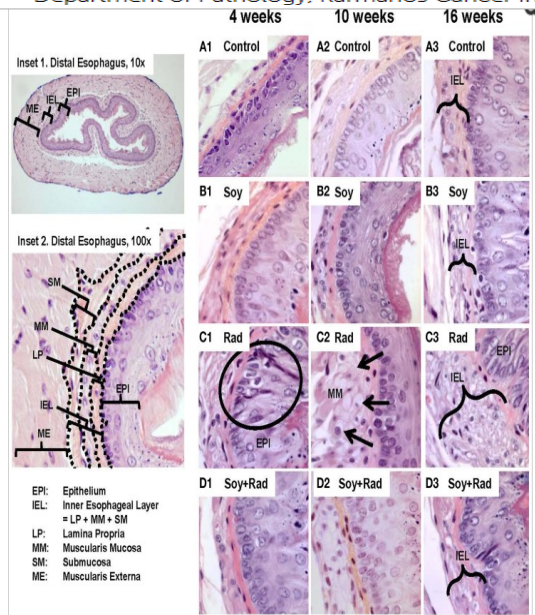
Radiation-induced esophagitis is mitigated by soy isoflavones

Matthew D. Fountain^{1,2}, Lisa M. Abernathy^{1,2}, Fulvio Lonardo³, Shoshana E. Rothstein², Michael M. Dominello², Christopher K. Yunker², Wei Chen², Shirish Gadgil², Michael C. Joiner² and Gilda G. Hillman^{1,2*}

¹Department of Immunology and Microbiology, Karmanos Cancer Institute, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA

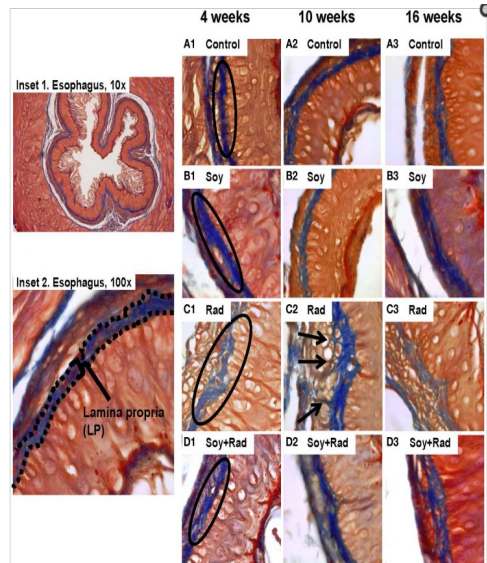
²Department of Oncology, Karmanos Cancer Institute, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA

³Department of Pathology, Karmanos Cancer Institute, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA



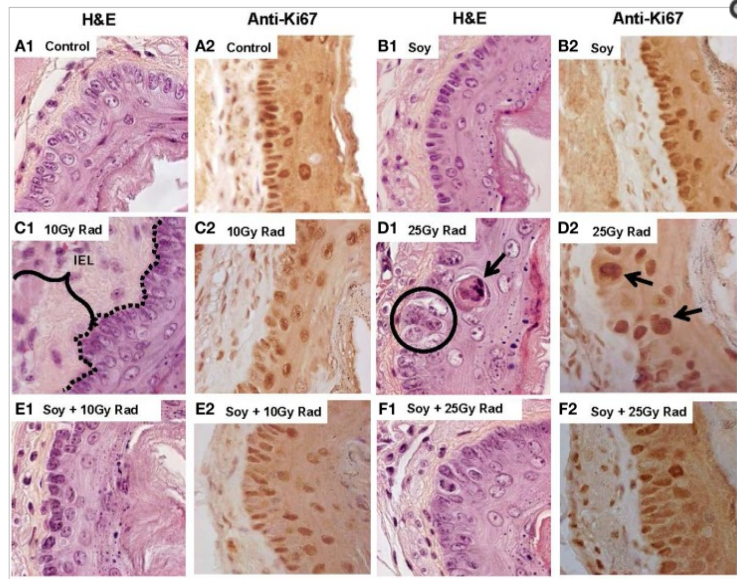
H&E staining of esophagus tissue sections treated with soy, radiation, and soy + radiation. Esophageal tissue se and 16 weeks after radiation. Sections were stained with H&E. Inset 1 shows a transverse section of normal esophag mucosal epithelium (EPI), lamina propria (LP), muscularis mucosae (MMs), submucosa (SM), and the muscularis ex were grouped as inner esophageal layer (IEL). (A) Sections from control mice showing normal morphology of the treated with radiation, at 4 weeks, showing alterations in the EPI with disruptions in the alignment of epithelial cells vacuolization were observed (arrows in 2). Overall increase in the thickening of IEL and extensive vacuolization we attenuation in these findings, mostly in LP and MM layers. All magnifications $\times 100$.

Soy Isoflavones Reduce Radiation Damage to Esophageal Layers



Effect of soy and radiation on connective tissue layers of esophagus. Esophageal sections obtained from the experiments described in Figure 1 were stained with Masson's Trichrome for detection of collagen fibers within the LP and SM connective tissues. Insets 1 and 2 show normal esophagi with collagen staining in LP and SM below the negative staining of MM. (A) Sections from control mice showed similar collagen fibers distribution limited to LP and SM as labeled in A1. (B) Sections from mice treated with soy showed staining patterns comparable to controls. (C) Sections from mice treated with radiation showed disruptions in the LP (labeled in C1) and infiltration of collagen fibers focally into the MM with entrapment of hypertrophic smooth muscle cells (arrows in C2). (D) Sections from mice treated with soy + radiation showed reduced collagen infiltration into MM smooth muscle compared to radiation and a higher density of fibers (labeled in D1) that is comparable to LP of control and soy-treated esophagus. All magnifications $\times 100$.

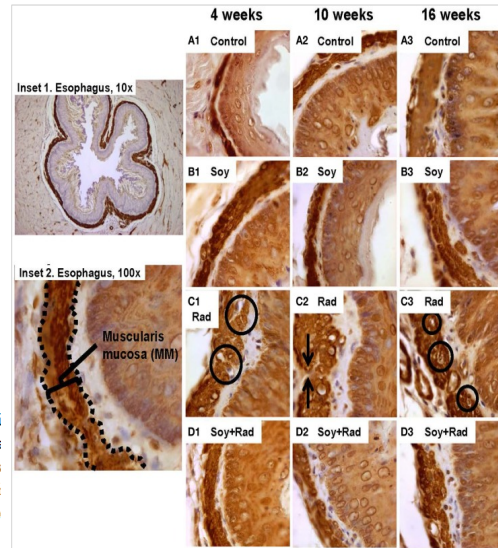
Soy Isoflavones Reduce Disruptions of Lamina Propria Connective Tissues Caused by Radiation



Early effects of soy on esophageal tissues treated with 25 Gy radiation compared to 10 Gy radiation. Esophagi were obtained from mice treated with 10 or 25 Gy. Sections were stained with H&E (series 1) and Ki-67 (series 2). Sections from control mice (A) showed normal morphology. Sections from mice treated with 10 Gy radiation showed enlargement of IEL and disruptions in basal cell division caused greater alterations in the EPI mucosal layer, including basal cell hyperplasia, enlargement of epithelial cells (large nuclei) but an overall decrease in the number of dividing cells (D.2). (E,F) Sections from mice receiving combined treatment showed improved basal cell division, and decreased thickening of the IEL.

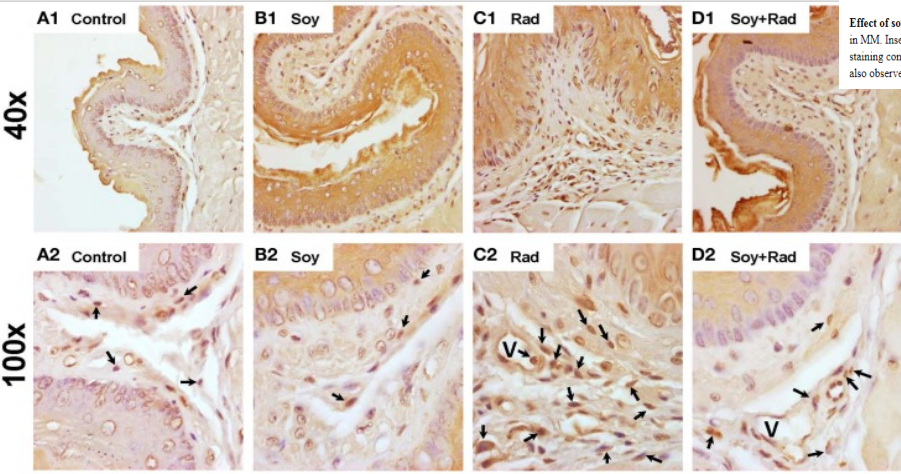
Soy Isoflavones

Mitigate Early Effects of Radiation-Induced Damage on the Mucosal Epithelium



Effect of soy and radiation on smooth muscle cells in muscularis mucosae (MMs). Esophagus tissue sections obtained from the experiments described in Figure 1 were stained with anti- α SMA by IHC for detection of smooth muscle cells in MM. Insets 1 and 2 show a low and high power view of normal esophagus highlighting MM. (A) Sections from control mice and (B) sections from mice treated with soy showed comparable morphology and thickening of MM. (C) α SMA staining confirmed thickening of LP and MM caused by radiation and smooth muscle cell enlargement (circles in C.1), large empty vacuoles, and condensation of nuclei in MM (circles in C.3). Interruptions in the integrity of MM layer were also observed (arrows in C.2). (D) Sections from mice treated with soy + radiation showed reduced smooth muscle cell hypertrophy and limited disintegration of MM compared to radiation alone. All magnifications $\times 100$.

Soy Isoflavones
Decrease Smooth
Muscle Cell Destruction
Induced by Radiation



Leukocyte infiltration in esophageal tissues treated with soy and radiation. Esophagi tissue sections were obtained from control mice and mice treated with soy or radiation (Rad) or soy + radiation (Soy + Rad) at 4 weeks after radiation. Sections were stained with anti-CD45 by IHC for detection of leukocytes in IEL. [(A) 1,2] Sections from control mice showed scattered CD45+ cells within the IEL layers. [(B) 1,2] Similar distribution of CD45+ leukocytes in mice treated with soy compared to control. [(C) 1,2] Sections from mice treated with radiation showing a prominent infiltration of CD45+ leukocyte infiltration in all layers of IEL (arrows in C2). [(D) 1,2] Sections from mice treated with soy + radiation showed much lower levels of CD45+ cell infiltrates comparable to those of control and soy-treated esophagus. (magnifications $\times 40$ for A1, B1, C1, D1; and $\times 100$ for A2, B2, C2, D2).

Soy Isoflavones

Reduce Leukocytic Infiltration Within
Esophageal Tissue Layers after
Radiation

Isoflavoni

I principali composti presenti nelle piante sono:

- genisteina;
- daidzeina;
- gliciteina;
- biocanina A;
- formononetina.

Si trovano principalmente nei legumi come glucosidi. I semi di soia (*Glicine max*) e i suoi prodotti costituiscono un'ottima fonte dietetica di isoflavoni, sono soprattutto ricchi di genisteina e daidzeina e in minor misura di gliciteina; invece la biocanina A e la formononetina sono state trovate specialmente nel trifoglio e nei germogli di erba medica.

Si trovano anche in altre leguminose quali lenticchie, fagioli, piselli, fave, ceci e nei cereali integrali come grano, riso, orzo, segale e avena (0.1- 2.5 mg/100g).

Exp Ther Med. 2013 Sep; 6(3): 663–670.

PMCID: PMC3786780

Published online 2013 Jul 4. doi: [10.3892/etm.2013.1202](https://doi.org/10.3892/etm.2013.1202)

Berberine protects against esophageal mucosal damage in reflux esophagitis by suppressing proinflammatory cytokines

BYUNG KIL CHOO¹ and SEONG-SOO ROH²

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶

Published online 2013 Jul 4. doi: [10.3892/etm.2013.1202](https://doi.org/10.3892/etm.2013.1202)
[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

Table II

Histological activity index in esophageal tissue assessed by hematoxylin and eosin staining.

Group	Score		
	Extent of esophageal ulcers	Degree of inflammation	Damage to mucosa
Intact	0	0	0
Reflux esophagitis	3.33±0.71 ^a	2.78±0.67 ^a	3 ^a
Omeprazole	0.11±0.33 ^d	0 ^d	0 ^d
Berberine 20 mg/kg	2.83±0.75	2.33±0.51	2.16±1.1
Berberine 40 mg/kg	2.50±0.54 ^c	1.33±0.81 ^b	2.00±1.3 ^b
Berberine 60 mg/kg	1.70±0.51 ^d	1.00±0.63 ^d	1.10±1.0 ^c

Data are presented as the mean ± standard deviation.

^aP<0.001 compared with the intact group;

^bP<0.05,

^cP<0.01,

^dP<0.001 compared with control rats with induced reflux esophagitis. The omeprazole group had induced reflux esophagitis and were treated with 20 mg/kg omeprazole, the berberine groups had induced reflux esophagitis and were treated with 20, 40 and 60 mg/kg berberine, respectively.



International Journal of Radiation
 Oncology* Biology* Physics

ELSEVIER Volume 70, Issue 2, 1 February 2008, Pages 529-

542



Biology Contribution

Synergistic Tumor-Killing Effect of Radiation and Berberine Combined Treatment in Lung Cancer: The Contribution of Autophagic Cell Death

Pei-ling Peng Ph.D. Candidate *; †, Wu-Hsien Kuo M.D., Ph.D. †, Hsien-Chun Tseng M.D. ‡, Fen-Pi Chou Ph.D. * ♀ ✉

NEGATIVA DEBOLE

[Int J Radiat Oncol Biol Phys](#). 2017 Mar 15;97(4):786-796. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.022. Epub 2016 Nov 23.

A Randomized Phase 2 Trial of Prophylactic Manuka Honey for the Reduction of Chemoradiation Therapy-Induced Esophagitis During the Treatment of Lung Cancer: Results of NRG Oncology RTOG 1012.

[Fogh SE](#)¹, [Deshmukh S](#)², [Berk LB](#)³, [Dueck AC](#)⁴, [Roof K](#)⁵, [Yacoub S](#)⁶, [Gergel T](#)⁷, [Stephans K](#)⁸, [Rimner A](#)⁹, [DeNittis A](#)¹⁰, [Pablo J](#)¹¹, [Rineer J](#)¹², [Williams TM](#)¹³, [Bruner D](#)¹⁴.

Author information

- 1 University of California San Francisco, San Francisco, California. Electronic address: Shannon.Fogh@ucsf.edu.
- 2 NRG Oncology Statistics and Data Management Center, Philadelphia, Pennsylvania.
- 3 University of South Florida, Tampa, Florida.
- 4 Mayo Clinic in Arizona, Scottsdale, Arizona.
- 5 Southeast Cancer Control Consortium, Inc, CCOP, Winston-Salem, North Carolina.
- 6 York Cancer Center, York, Pennsylvania.
- 7 Geisinger Medical Center CCOP, Danville, Pennsylvania.
- 8 Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.
- 9 Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York.
- 10 Main Line CCOP, Wynnewood, Pennsylvania.
- 11 Lewis Cancer & Research Pavilion at St. Joseph's/Candler, Savannah, Georgia.
- 12 UF Health Cancer Center - Orlando Health, Orlando, Florida.
- 13 Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio.
- 14 Emory University, Atlanta, Georgia.

Abstract

PURPOSE: Randomized trials have shown that honey is effective for the prevention of radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients. Because there is no efficacious preventative for radiation esophagitis in lung cancer patients, this trial compared liquid honey, honey lozenges, and standard supportive care for radiation esophagitis.

METHODS: The patients were stratified by percentage of esophagus receiving specific radiation dose (V60 Gy esophagus <30% or ≥30%) and were then randomized between supportive care, 10 mL of liquid manuka honey 4 times a day, and 2 lozenges (10 mL of dehydrated manuka honey) 4 times a day during concurrent chemotherapy and radiation therapy. The primary endpoint was patient-reported pain on swallowing, with the use of an 11-point (0-10) scale at 4 weeks (Numerical Rating Pain Scale, NRPS). The study was designed to detect a 15% relative reduction of change in NRPS score. The secondary endpoints were trend of pain over time, opioid use, clinically graded and patient-reported adverse events, weight loss, dysphagia, nutritional status, and quality of life.

RESULTS: 53 patients were randomized to supportive care, 54 were randomized to liquid honey, and 56 were randomized to lozenge honey. There was no significant difference in the primary endpoint of change in the NRPS at 4 weeks between arms. There were no differences in any of the secondary endpoints except for opioid use at 4 weeks during treatment between the supportive care and liquid honey arms, which was found to be significant (P=.03), with more patients on the supportive care arm taking opioids.

CONCLUSION: Honey as prescribed within this protocol was not superior to best supportive care in preventing radiation esophagitis. Further testing of other types of honey and research into the mechanisms of action are needed.

Copyright © 2016. Published by Elsevier Inc.

L'attività anti-infiammatoria e l'attività antibatterica del miele di Manuka viene consigliata in caso di esofagiti, gastriti, reflusso oro-faringeo.

Non è stata dimostrata evidenza.

HOSTED BY



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Traditional and Complementary Medicine

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jtcm>



Original article

Integration between orthodox medicine, homeopathy and acupuncture for inpatients: Three years experience in the first hospital for Integrated Medicine in Italy



Simonetta Bernardini*, Franco Cracolici, Rosaria Ferreri, Massimo Rinaldi, Roberto Pulcri

Centre of Integrated Medicine, Pitigliano Hospital, Tuscany Region, Italy

MAGISTRALI OMEOPATICI PER “ cancer associated syndromes “:

Esofagiti

Argentum Nitricum;

Nux Vomica;

Causticum;

SULPHURICUM ACIDUM;

LYCOPODIUM CLAVATUM;

NEGATIVA FORTE

CONCLUSIONI



e/o



La corretta terapia di supporto (validata dalle evidenze), somministrata tempestivamente da sola e/o coadiuvata con nuovi integratori, determina il successo terapeutico.

POSITIVO FORTE

Conclusioni

Le nuove tecnologie hanno permesso, di incrementare la dose terapeutica alla lesione neoplastica e di ridurre i volumi di trattamento con conseguente risparmio OARS.

E' importante, per il successo terapeutico e per una buona compliance del paziente, **programmare un'adeguata e corretta terapia di Supporto** che prevenga, posticipi e controlli gli effetti collaterali dovuti alla tossicità del trattamento.

Grazie per l'attenzione



F. BOTERO

Grazie per l'attenzione



F. BOTERO
'Sala da pranzo' 2002

GRAZIE



F. BOTERO
'Il pranzo' 2002