- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Thu, 25 Apr 2024, 11:05:09

Trattamento dei tumori testa-collo: standard di terapia ed effetti secondari

Cristiana Bergamini
Lisa Licitra

SSD Oncologia medica dei Tumori della testa e del collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Il tumore del distretto cervicofacciale (*Head and Neck*, HN) è la sesta neoplasia per frequenza nella popolazione mondiale, con un'incidenza media di oltre 560.000 nuovi casi nel mondo e 300.000 morti annui circa[1]. Tale neoplasia racchiude un gruppo eterogeneo di tumori maligni, in cui vengono coinvolte differenti sottosedi, con simili fattori di rischio, ma andamento clinico talora differente e trattamenti spesso diversificati. Per tale motivo, il trattamento del tumore HN necessita di una buona collaborazione tra le diverse figure mediche coinvolte (oncologo, radioterapista, chirurgo, nutrizionista, terapista del dolore, riabilitatore, assistente sociale), soprattutto per la capacità di prevenire e ridurre le complicazioni legate alle terapie, affinché la realizzazione dei trattamenti avvenga in modo ottimale. All'interno delle cure proponibili, si cercherà di omologare la terapia di supporto, in relazione alle condizioni generali del paziente, all'intento curativo o palliativo dei trattamenti e alle tossicità attese e manifeste. La terapia di supporto deve tenere pertanto conto degli aspetti qui di seguito indicati, poiché giudicati fondamentali nella gestione del paziente HN:

1. nutrizione
2. infezioni
3. tossicità in field RT
4. stomatite
5. dolore.

Nutrizione

Nel paziente con neoplasia HN si instaura, ancor più che in altri pazienti, una correlazione stretta e reciproca tra depressione immunitaria, insorgenza del tumore, complicanze relative al trattamento del tumore stesso, malnutrizione. Inoltre, mucosite, dermatite, disfagia importanti portano ad una progressiva riduzione dell'introito calorico e dei liquidi da assumere, creando condizioni che possono pregiudicare la continuità del trattamento e l'esito dello stesso. La malnutrizione di origine neoplastica è sempre correlata ad una prognosi scadente e, ancor più nei pazienti HN, produce un significativo impatto sulla sopravvivenza; è ormai noto che il calo ponderale e il ridotto introito di macronutrienti, in corso di RT, rappresentano fattori prognostici sfavorevoli per l'outcome del paziente[2]. Diversamente, le complicanze dei trattamenti appaiono decisamente inferiori nei pazienti con stato nutrizionale ottimale, così come la possibilità di portare a termine la terapia rispettando dosi e tempi indicati.

Si pone quindi la duplice necessità di identificare precocemente i pazienti a rischio di sviluppare una malnutrizione e quelli che sono già malnutriti. Nella pratica clinica si utilizzano semplici parametri anamnestici e biochimici:

	Malnutrizione		
Parametro	**Lieve**	**Moderata**	**Grave**
Calo ponderale, su peso abituale (%)	5-10	11-20	>20
Body Mass Index, BMI (kg/m²)	18,4-17	16,9-16	<16
Albumina (g/dl)	3,5-3	2,9-2,5	<2,5
Transferrina (mg/dl)	200-150	149-100	<100
Prealbumina (mg/dl)	22-18	17-10	<10
Linfociti (N/mm³)	1500-1200	1199-800	<800

Il parametro principale è la perdita di peso. In generale si accetta come significativo di malnutrizione un calo ponderale involontario > 10% del peso abituale negli ultimi 6 mesi oppure > 5% in 1 mese. Nel paziente malnutrito deve essere pianificato un intervento nutrizionale adeguato e personalizzato. I medesimi parametri potranno essere utilizzati per il monitoraggio settimanale del paziente.

In presenza di funzione intestinale adeguata, il supporto nutrizionale avverrà per via enterale, prediligendo la somministrazione orale se praticabile o, alternativamente, attraverso sonda nasogastrica (SNG). Qualora il tempo previsto della nutrizione artificiale sia superiore a 30 giorni, potrà essere proposta una gastrostomia per via endoscopica (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy – PEG) o mediante tecnica radiologica o una digiunostomia (quest'ultima da preferirsi unicamente nell'eventualità di un intervento chirurgico di salvataggio che comporti un pull-up gastrico). La nutrizione per via enterale è da preferirsi a quella parenterale per il mantenimento dell'integrità anatomofunzionale della mucosa intestinale, per il migliore utilizzo dei substrati nutritivi, per la facilità e la sicurezza di impiego e per i minori costi.

La scelta tra posizionamento di SNG o gastrostomia deve essere attentamente vagliata e decisa in collaborazione con il paziente.

Il SNG viene prescritto quando il supporto nutrizionale è richiesto per un breve periodo di tempo, ma può essere ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Thu, 25 Apr 2024, 11:05:09

mosso inavvertitamente, ha un impatto psicologico maggiore (per alterazione dell'immagine corporea), presenta complicazioni quali il decubito, la sinusite e la polmonite da aspirazione[3].

La gastrostomia viene impiegata quando è richiesta una nutrizione enterale per un periodo più lungo (> 30 giorni). Essa può complicarsi con infezioni peristomiche[4] e addominali, dislocazioni[5], necrosi ischemica dell'epitelio gastrico (Sindrome del *buried bumper*), RGE, polmonite da aspirazione, raramente peritonite ed impianto del neoplasia (1-2% dei casi[6]). Il rischio infettivo può ridursi grazie alla somministrazione preventiva di antibiotici (es. ciprofloxacina o amoxicillina – ac. clavulanico) nelle 24 ore antecedenti la procedura e nelle 48 ore successive. È molto più confortevole per il paziente, mantenendosi nascosta alla vista. La rialimentazione dopo allestimento della gastrostomia avviene dopo 24 ore previa valutazione RX dell'eventuale pneumoperitoneo. Questo intervallo deve essere previsto per evitare ritardi o interruzioni del trattamento CT-RT pianificato. Ulcera gastrica o duodenale ne sono una controindicazione assoluta.

Alcuni autori concludono che la PEG sia più efficace rispetto al SNG quale canale di nutrizione. Tuttavia, la gastrostomia conferisce un peggioramento nel recupero deglutitorio nei pazienti HN, a completamento del trattamento CT-RT, per necessità riabilitative più prolungate[7].

Accanto alla nutrizione, si rende necessaria un'adeguata stima del fabbisogno idrico, che in un paziente adulto è pari a 1400 ml/mq/die. La necessità di idratazione del paziente trova giustificazione in diverse cause: perdite idrosaline da chemioterapia (iponatremia da CDDP), emesi e/o diarrea protratti, ridotto apporto idroelettrolitico dovuto all'algia, stomatite, disfagia da cause meccaniche, anoressia. Le soluzioni disponibili forniscono il fabbisogno di azoto metabolicamente attivo (L-amminoacidi), di energia (glucosio) e di elettroliti.

In caso di anamnesi positiva per abuso alcolico, il paziente denutrito può essere a rischio di sviluppare l'encefalopatia di Wernicke, riconducibile ad un deficit di vitamina B1 a causa di un'alimentazione incongrua o un ridotto assorbimento. In caso di nistagmo, oftalmoplegia, atassia, stato confusionale, bisogna ricorrere prontamente alla somministrazione parenterale di tiamina, allo scopo di prevenire il danno neurologico irreversibile. Nella miopatia alcolica è necessario un monitoraggio seriato della kalemia.

A scopo antianoressizzante è proponibile l'associazione megestrolo acetato e olanzapina che, determinando il miglioramento del peso, dell'appetito, della nausea e della QoL, si è dimostrata efficace nell'anoressia cancro-indotta.

Oltre alla malnutrizione correlata alla malattia e ai trattamenti, è nota anche una malnutrizione a lungo termine quale sequela della neoplasia HN, correlata alla perdita muscolare, alla cachessia e al distress psicosociale ed emozionale. Trattasi di una "wasting syndrome", verosimilmente ascrivibile ad un complesso stato metabolico e a disfunzioni endocrinologiche, mediate da fattori correlati all'ospite e al tumore, per la secrezione di citochine, quali IL-1b, IL-6, TNF-a, ed IFN, che concorrono nell'amplificazione del quadro flogistico.

Infezioni

Nei pazienti HN esiste uno stato di immunodepressione preesistente, che aumenta il rischio di infezioni. A ciò, si aggiungano: la depressione midollare indotta dalla CT (es. leuconeutropenia e linfopenia), l'uso di steroidi come antiedemigeni, antiemetici ed antianoresizzanti, il danno mucoso chemoradioindotto con conseguente interruzione della barriera mucosa chimicofisica, l'uso di cateteri venosi centrali (CVC), le difficoltà deglutitorie del paziente con aumentato rischio di polmonite *ab ingestis*, la malnutrizione calorico-proteica. Questi scenari condizionano una maggiore suscettibilità alle infezioni, con pericolo di disseminazione settica, nonché conseguenze negative sulla durata e sulla continuità del trattamento oncologico. Alla luce di questo, ne deriva che le infezioni del paziente HN sono specifiche per questo setting di pazienti e, come tali, richiedenti protocolli personalizzati.

Infezioni CVC-correlate (CR-BSI, Catheter-Related Bloodstream Infection)

L'uso di device chirurgici, quali ad esempio i dispositivi intravascolari a lunga permanenza, hanno migliorato la qualità di vita dei pazienti oncologici, ma hanno fatto emergere una notevole varietà di complicazioni, soprattutto di tipo infettivo, batterico e fungino. L'incidenza di infezioni CVC-relate (batteriemie, infezioni del CVC exit – site e del tunnel sottocutaneo) è stimata di 2,8-14 episodi/1000 cateteri. Le terapie antibiotiche differiscono a seconda del patogeno responsabile.

Infezione da Stafilococco aureo

- In caso di CVC a breve termine con documentata CR-BSI da Stafilococco aureo, la rimozione del catetere deve essere immediata.
- In caso di CVC a permanenza e CR-BSI da Stafilococco aureo è proponibile la rimozione del CVC ed una terapia antimicrobica per 4-6 settimane, ma è opzionale una terapia antibiotica a minore durata (14 giorni) in caso di negatività dell'ecocardiogramma transesofageo e in assenza di diabete, immunodepressione e neutropenia[8].
- In caso di CR-BSI da Stafilococco aureo in CVC a lunga permanenza e controindicazioni maggiori alla rimozione (es. assenza di accessi venosi periferici, diatesi emorragica, PD controindicante nuovo impianto), il CVC viene mantenuto in sede e il paziente viene avviato ad una terapia antibiotica sistemica e alla *lock therapy* per 4 settimane[8].
- In caso di documentata CR-BSI la cui batteriemia è associata alla colonizzazione intraluminale del CVC, la daptomicina è efficace, per l'elevata capacità di penetrazione del biofilm e per la rapida attività battericida. Associata alla terapia sistemica, in caso di flogosi dell'emergenza del catetere, è proponibile la *lock therapy* nel CVC con 4-5 ml di soluzione di ringer lattato, in cui è stata diluita daptomicina (5 mg/ml) e gentamicina (4 mg/ml); in caso di emocoltura positiva per germi Gram-positivi, si procederà poi con la successiva sospensione della gentamicina.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Thu, 25 Apr 2024, 11:05:09

Infezione da Enterococchi

- In caso di CVC a breve termine, la rimozione del catetere deve essere raccomandata.
- In caso di CVC infetti a lungo termine, è proponibile una terapia antibiotica *ad hoc* per 10-14 giorni; la rimozione è consigliata solo in caso di infezione del sito di inserzione, suppurazione, tromboflebite, endocardite, batteriemia persistente, sepsi[8].

Infezioni da Gram negativi

- I pazienti con possibile CR-SBI possono ricevere terapia antibiotica di copertura per i Gram negativi per 10-14 giorni, ma se il paziente è critico, settico o neutropenico o il CVC è sito in femorale, allora la rimozione è raccomandata. Nel paziente critico e/o con patogeno Gram negativo MDR si consiglia una terapia antibiotica a 2 farmaci di differente classe, con successiva dose-escalation alla terapia antibiotica più appropriata in caso di esiti colturali validi. La durata della terapia antibiotica varia da 7 a 14 giorni[8].

Infezioni da Candida species

Il catetere deve essere rimosso, sia in caso di CVC a breve che a lunga permanenza. La terapia antimicotica è raccomandata in tutti i casi, per 4-6 settimane, fino a 14 giorni dopo l'evidenza di colture ematiche negative[8].

Si segnala inoltre che le infezioni del CVC si accompagnano a manifesta trombosi del catetere nel 10-15% delle CR-BSI e a trombosi subclinica nel 30-70% delle CR-BSI[8,9].

Infezioni respiratorie

Nei pazienti ospedalizzati con infezioni acquisite in comunità, sono raccomandati: l'esame dell'espettorato, le emocolture e l'esame radiologico del torace (seppure negativo per focolai broncopneumonici nel 30% circa dei casi). Si ricordi che, data l'anergia tipica dei pazienti HN, segni e sintomi possono essere assenti, pur in presenza di infezione. Non di rado infatti il paziente è normotermico e con conta leucocitaria nella norma, pur in presenza di sicure infezioni polmonari o sistemiche. In presenza di empiema, la terapia antibiotica dovrà essere utilizzata in associazione a procedure di drenaggio. In caso di MRSA, la daptomicina non è consigliata, in quanto inibita dal surfactante polmonare. Si propone pertanto vancomicina o linezolid.

Neutropenia febbrile

Nel paziente neutropenico febbrile (ANC < 500/mm^3 e TC 38°C), è indicata terapia antibiotica, diversificata e adattata al rischio intrinseco di complicazioni, alla durata della neutropenia, alle caratteristiche del paziente, alle comorbilità (es. BPCO), al compenso emodinamico raggiunto. In particolare, le opzioni riguardano la monoterapia *versus* la terapia di combinazione. Il regime terapeutico potrà contenere un chinolonico (eventualmente associato ad amoxicillina-clavulanato o ad un aminoglicoside) oppure un aminoglicoside associato ad una penicillina di III generazione (es. piperacillina). In caso di sepsi è ipotizzabile l'uso di: ceftriaxone-cefotaxime-cefepime-ceftazidina. Contestualmente, si provvederà a colture microbiologiche di tutti i possibili siti infettivi.

In caso di mancata risposta dopo 48-72 ore, si provvederà alla modifica del regime terapeutico, anche in assenza di conferme microbiologiche. Le ragioni di questa inefficente risposta possono dipendere dalla resistenza alla terapia antibiotica impostata, da una febbre non infettiva, dalla presenza di un patogeno non batterico, dal sottodosaggio della terapia antibiotica. La durata ottimale non è nota (10-14 giorni), ma viene valutata empiricamente sulla scorta della raggiunta sterilità delle emocolture, della normalizzazione della proteina C reattiva e, soprattutto, della risoluzione dei segni e dei sintomi infettivi.

Infezioni fungine

Le infezioni fungine invasive sono la maggiore causa di morbilità e mortalità; i funghi più comuni che causano infezioni invasive sono *Aspergillus* e la Candida *Albicans*. Il mancato riconoscimento di un'infezione fungina sistemica, documentata all'emocoltura, espone il paziente ad un rischio mortale, per disseminazione viscerale. In tutti i casi, il trattamento antifungino avverrà per via endovenosa, di durata non inferiore a 14 giorni.

Infezioni cutanee

- In caso di ascesso, si propone incisione e drenaggio; la tasca del CVC infetta va fatta guarire per seconda intenzione ed eventualmente si discute l'opportunità di una terapia antibiotica aggiuntiva.
- La terapia antibiotica sistemica, invece, è raccomandata in caso di siti infettivi multipli, cellulite, comorbilità o immunodepressione, o area di difficile drenaggio. La terapia, empirica, proposta è con ß-lattamici, verso Stafilococchi ß -emolitici, per 10 giorni.
- In caso di MRSA, l'opzione terapeutica include vancomicina, daptomcina, linezolid, clindamicina. La terapia è raccomandata per 14 giorni.

MRSA

Lo stafilocco aureo è uno dei patogeni Gram positivi più frequentemente coinvolto nelle infezioni ospedaliere e circa il 45% degli Stafilococchi aurei isolati in UK sono meticillinoresistenti (MRSA)[10]. Le infezioni MRSA sono dunque infezioni emergenti; le sindromi cliniche associate all'MRSA includono le infezioni della cute e dei tessuti molli, batteriemie ed endocarditi, polmoniti, infezioni ossee e articolari ed infezioni del SNC. In caso di documentata MRSA, è proponibile una terapia antibiotica con daptomicina e vancomicina, che, in quanto inibenti o riducenti la sintesi del biofilm prodotto dagli Stafiloccocchi, sono battericidi o clindamicina, linezolid e tigacillina, che sono batteriostatici, e, come tali, non usati nella terapia empirica.

Gram negativi

La terapia antibiotica empirica di copertura per i Gram negativi dipende dall'aggressività del patogeno. In linea generale, sono proponibili: cefalosporine di IV generazione, car-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Thu, 25 Apr 2024, 11:05:09

bapenemici, o ß-lattamici, con o senza aminoglicosidi. In caso di patogeni MDR come lo *Pseudomonas aeruginosa*, in caso di sepsi e/o neutropenia, si propone una terapia antimicrobica di associazione e successiva dose-escalation ad antibiogramma disponibile.

Tossicità in field RT

I trattamenti chemoradianti nel paziente HN sono gravati da frequenti effetti avversi severi, locali e sistemici, che possono inficiare il regolare prosieguo delle cure.

In particolare, la dermatite da raggi è riscontrata nella maggior parte dei pazienti sottoposti a RT, con vari gradi di manifestazione; l'incidenza delle reazioni cutanee severe dipende, infatti, dalla dose totale di RT, dalla dose per frazione, dalla durata totale del trattamento, dal tipo di energia, nonché dall'estensione dell'area da irradiare. È inoltre riconosciuto che l'aggiunta della CT alla RT aumenta gli effetti acuti, soprattutto quando abbinata a regimi di frazionamento alterato.

Le abitudine igienicosanitarie del paziente durante il trattamento contribuiscono sicuramente alla tolleranza alle radiazioni, che è infatti ridotta in caso di tabagismo persistente, abuso alcolico e denutrizione. Peraltro, in caso di fumo attivo in corso di RT, si apprezza una riduzione del controllo locoregionale e della sopravvivenza[11].

Diabete, preesistenti malattie del collagene ed ipersensibilità cutanea congenita predispongono ad un'esacerbazione delle tossicità cutanee attese, con eventi avversi più severi e talora difficili nella loro gestione.

Tossicità cutanea

La reazione epiteliale di un collo irradiato consta di 4 fasi consecutive: 1. eritema; 2. desquamazione secca; 3. desquamazione umida; 4. necrosi. La severità di questa reazione dipende dalla dose di RT, dall'energia impiegata e dai volumi di trattamento.

L'uso di piani multipli tangenziali dell'IMRT contribuisce ad un aumento di tossicità cutanea, rispettivamente del 19% e del 27%, con e senza maschera, rispetto alla RT convenzionale[12].

Il trattamento locale prevede protocolli destinati alla cura delle ustioni, quindi l'uso topico quali sostanze come fitostimolina, acido ialuronico e connettivina, creme idratanti, idrogel e garze aderenti a base di alluminio; ma si propongono anche farmaci sistemici antalgici, anche oppiacei.

In caso di reazioni cutanee indotte dal cetuximab è fondamentale un'accurata igiene della cute con detergenti a PH neutro (preferibili al sapone in quanto irritante la pelle), poiché una pulizia adeguata della cute, se effettuata correttamente, ha una valenza profilattica. In specifiche fasi di trattamento, si utilizzeranno farmaci *ad hoc* in funzione della tossicità manifesta:

- prurito: sedativi antistaminici;
- eritema: antisettici topici (es. creme a base di clorexidina o triclosan) ed emulsioni antinfiammatorie (es. trolamina o acido ialuronico);
- secchezza della pelle: oli e creme idratanti;
- rash acneiforme: esordito tipicamente dopo 3-5 settimane dall'avvio del trattamento RT[39], generalmente distribuito in aree ricche di ghiandole sebacee, beneficia di creme a base di perossido di zinco o metronidazolo e di antibiotici a base di eritromicina, clindamicina o doxiciclina;
- ulcerazioni, ragadi e paronichia: saponi antisettici e approcci topici con idrocolloidi;
- in caso di dermatite da raggi, l'uso di steroidi non è controindicato, se utilizzati per un periodo limitato. Tuttavia, taluni ne sconsigliano l'uso, poiché, interferendo con le reazioni citotossiche cellulomediate anticorpo-dipendenti, esacerbano l'acne e le altre tossicità cutanee.

Sono altresì controindicati: l'esposizione solare, l'uso di sostanze irritanti (es. profumi, deodoranti, lozioni alcoliche), cerette.

Nausea

Il 30%-60% dei pazienti sottoposti a radioterapia ha esperienza della nausea e del vomito, che correla alla sede di irradiazione. L'irradiazione del distretto testa e collo, infatti, si associa a stimolazione del tronco encefalico e, a partire da una dose superiore a 30 Gy, la nausea può essere manifesta. Il paziente beneficia di metoclopramide, steroide ed anti-HT3.

La xerostomia e la percezione di secrezioni mucose molto dense e appiccicose concorrono al peggioramento dell'emesi. Oltre alla corretta idratazione orale, un parziale beneficio può essere ottenuto dall'uso di farmaci procinetici (es. levosulpiride) ed anticinetosici, quale la scopolamina, di umidificatori e di aspiratori a muro per la rimozione meccanica delle secrezioni stesse.

Osteonecrosi mandibolare

L'osteonecrosi mandibolare è un evento raro (<1% dei casi), che può essere evitato con la prevenzione. Essa avviene, in fase pre-RT, attraverso l'esecuzione di un'ortopantomografia ed una successiva valutazione odontoiatrica per eventuali provvedimenti. L'estrazione preventiva di granulomi e denti inclusi, la cura delle carie e delle malattie parodontali, l'impiego di gel fluororati deve avvenire prima della radioterapia, al fine di evitare l'insorgenza di complicazioni dentarie (l'ascesso, *in primis*), in corso di RT, con conseguente necessità di sospensione della RT. In assenza di adeguata bonifica del cavo orale, sono altresì attese parodontopatie nel follow-up.

Stomatite

La stomatite è una condizione di frequente riscontro in ambito oncologico. Seppure attesa, è una complicazione spesso debilitante ed interferente con l'alimentazione e la QoL del paziente. In quanto tale, richiede una cura adeguata per limitarne la severità e consentire la prosecuzione del percorso terapeutico, garantendo maggiore continuità nel suo svolgimento. Può essere indotta dalla chemioterapia di induzione (68% di pazienti trattati con TPF[13]), dalla RT esclusiva (fino al 66%[14] dei casi), dalla CT concomitante alla RT, dalla CT palliativa (fino al 40% di pazienti a seconda degli studi), dalla target therapy[15].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Thu, 25 Apr 2024, 11:05:09

La combinazione della chemioradioterapia, soprattutto se in concomitanza, è superiore alla sola RT per un vantaggio assoluto di sopravvivenza a 5 anni del 4-5%, per riduzione del 12% del rischio di morte nel setting adiuvante, per miglioramento dell'8% del controllo locale a 5 anni[16]. Soprattutto tale beneficio è apprezzabile quando l'associazione della CT alla RT avviene con il cisplatino[17]. Questo tuttavia, ha comportato un aumento delle tossicità riscontrate[18], soprattutto in termini di stomatite, ma anche di disfunzioni ipofaringolaringee (per fissità cordali e turbe deglutitorie), *feeding-tube dependence*, e morte non malattia relata.

La stomatite chemioradioindotta di grado severo (3 e 4) è apprezzabile in percentuali variabili tra il 22%-89%, a seconda delle casistiche.

Anche l'impiego del'IMRT non è esente dall'aumento della stomatite per l'aggiunta di "hot spots" che possono esacerbare la mucosite rispetto ai trattamenti 3D conformazionali[19].

Il trattamento della mucosite può avvenire con ripetuti sciacqui del cavo orale con acqua e bicarbonato, collutori antisettici a base di benzidamina o citrosodina, i quali permettono di eliminare le secrezioni mucose e di restaurare il PH fisiologico, prevenendo così possibili superinfezioni; la prevenzione delle infezioni micotiche avviene con sciacqui ripetuti con antifungini ad uso topico 3 volte/die. Nel caso in cui la mucosite sia dovuta ad una micosi locale si propone prosecuzione del trattamento locale con antifungini, cui può essere associata, in casi refrattari alla terapia, la terapia antifungina orale per os.

Il dolore legato alla mucosite deve essere alleviato dalla masticazione di piccoli volumi di ghiaccio tritato e da soluzioni contenenti xylocaina viscosa associata a idrossido di alluminio in rapporto 1:2, che forniscono analgesia momentanea a livello locale, onde introdurre alimenti e/o liquidi. Può essere necessario aggiungere farmaci come FANS e oppiacei.

E, poiché la mucosite limita notevolmente il tipo di alimentazione nel paziente sottoposto a CT-RT, si suggerisce altresì di:

- evitare alcol e fumo
- evitare cibi e sostanze irritanti
- assumere alimenti ad alto contenuto calorico e proteico, di consistenza soffice (tipo zuppe, budini, dessert morbidi, composti a base di latte, gelati) associati ad un'abbondante idratazione per os (1500-2000 ml/die). L'obiettivo sarebbe di assumere fino a 35 kcal/kg di peso corporeo/die, con 1-2,5 g/kg/die di proteine
- utilizzare miscele a composizione alimentare completa e simile alla dieta naturale equilibrata per contenuto in macronutrienti (glucidi pari al 45-60%, protidi 15-20%, lipidi 30-40%), elettroliti e oligoelementi
- non trascurare l'assunzione di fibrina alimentare insolubile (es. lignite, cellulosa) e soprattutto solubile (es. pectine, gomma di guar). Queste formulazioni sono disponibili in formulazioni gradevoli (vaniglia, cioccolato, frutti di bosco), hanno buona palatabilità, ma possono essere somministrate anche tramite SNG.

Dolore

Nel paziente oncologico, il dolore è uno dei sintomi più rilevati, noto da tempo per la severa compromissione della qualità di vita in caso di mancato controllo. Gli studi dimostrano che la prevalenza del dolore nel paziente oncologico è stimata del 33% dopo trattamento curativo, in percentuali variabili tra il 24%-60% durante trattamenti attivi palliativi e nel 62%-86% in caso di malattia avanzata.

Anche nel paziente HN, il dolore può essere correlato alla malattia, ai trattamenti o ad entrambi.

La valutazione del dolore è spesso inadeguata: il 25% del dolore infatti è sottotrattato, per inosservanza alle linee guida, mancata somministrazione di analgesici a giusti dosaggi o di farmaci adiuvanti, riluttanza del paziente o della famiglia all'uso di oppiacei, mancata attenzione al *break through pain*, paura dell'assuefazione, perdita delle capacità intellettive con conseguente controllo algico inadeguato. Per tale motivo, anche nel paziente HN, il dolore deve essere interpretato come una malattia nella malattia.

Per l'impostazione della terapia antalgica, innanzitutto, è necessario credere al paziente che lamenta dolore. La comunicazione è infatti una normale manifestazione comportamentale, che sottintende una spiccata componente emotiva, istintiva e logico-razionale, ma che è fortemente suscettibile di modifiche in presenza di fattori disturbanti, quali il dolore. Per tale motivo, l'intensità del dolore e l'esito del trattamento non possono essere valutati unicamente mediante scale visuo-analogiche (VAS), verbali (VRS) o numeriche (NRS), ma anche tramite altri parametri non facilmente riproducibili, quali l'espressione facciale, i movimenti corporei, la verbalizzazione e la vocalizzazione, i cambiamenti delle interazioni interpersonali, le modifiche dell'attività di routine.

Secondariamente, si devono valutare le caratteristiche del dolore (intensità, sede, irradiazione, qualità per es. urente, lancinante, ecc.), il pattern temporale (acuto, subacuto, cronico, continuo, intermittente, incidente o stabile), i fattori peggiorativi e migliorativi, l'impatto sull'attività quotidiana.

La necessità di rapido avvio ad un'adeguata terapia antalgica consente al paziente di riprendere il controllo della propria vita, con una favorevole ricaduta in termini di miglioramento della qualità di vita.

La terapia, tuttavia, deve essere formulata tenendo conto di vari parametri:

- la scala WHO a 3 gradini:
  1. FANS (naprossene, diclofenac, indometacina) e paracetamolo;
  2. oppioidi deboli (tramadolo, codeina, destroprossifene, tapentadolo) + FANS;
  3. oppioidi forti (es. morfina, metadone, ossicodone, buprenorfina, fentanil) +/- FANS;
- il PS, l'età, la compliance del paziente, il suo stato psicologico (talora, la sofferenza del paziente è dettata non solo dal dolore, ma anche altri fattori, es. sociofamiliari ed economici) e neurologico, il rischio di dipendenza psichica (che non è secondario alla morfina, ma ad una sindrome comportamentale);

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Thu, 25 Apr 2024, 11:05:09

- la difficoltà di assunzione del farmaco per via orale;
- le alterazioni metaboliche o d'organo concomitanti;
- l'assunzione o meno di concomitante terapia psichica o psichiatrica.

Nel caso di algia severa, la morfina rimane il farmaco di prima scelta, quale misura di riferimento per l'equianalgesia.

Nelle malattia la cui componente algica è fortemente neurotrasmissiva, l'esperienza del *break through pain* appare più evidente. La transitoria esacerbazione del dolore che occorre acutamente in un dolore stabilmente controllato necessita infatti dell'uso di farmaci a rapida azione e basso accumulo, quali il fentanil nasale o transmucoso orale (con l'esclusione di pazienti in trattamento radiante sulle mucose coinvolte nell'assorbimento).

In caso di dolori refrattari (più spesso ad eziologia neuropatica) e nel periodo di fine vita, è consigliabile l'uso di antidepressivi triciclici (es. amitriptilina, imipramina, desipramina) ed inibitori del re-uptake della serotonina, anticonvulsivanti (es. carbamazepina, fenitoina, acido valproico, clonazepam, gabapentin o pregabalin), anestetici locali (es. lidocaina sottocute, uso controverso per risultati contrastati) e persino barbiturici ad uso sistemico (es. propofol), poiché concorrono ad un effetto analgesico diretto e indiretto e riducono la soglia di percezione del dolore.

Altrettanta rilevanza riveste il ruolo dello steroide, che è spesso consigliato, in virtù dei suoi effetti antinfiammatori ed antiedemigeni, oltre che per il suo beneficio antiemetico, antianoresizzante e psicostimolante (antagonizzando l'azione degli oppiacei stessi).

La radioterapia ha un'efficacia specifica nel miglioramento del dolore causato dalla metastasi ossee, grazie al suo effetto decompressivo, di stabilizzazione e di fissazione delle fratture, di prevenzione degli eventi scheletrici. Una revisione sistematica della letteratura riguardo all'uso della RT nel dolore osseo mostra che il dolore è completamente controllato ad 1 mese post-trattamento nel 27% dei pazienti[20].

Nei pazienti con metastasi ossee, i bifosfonati rappresentano una classe di farmaci da utilizzarsi a scopo sintomatico; in virtù delle loro caratteristiche fisico-chimiche, infatti, hanno effetto sul controllo del dolore, sulla riduzione dei farmaci analgesici, sulla riparazione ossea e sulla riduzione delle complicazioni scheletriche. L'uso dei bifosfonati è infatti consigliato quale coadiuvante della terapia medica, in caso di ipercalcemia e necessità di riduzione degli eventi scheletrici.

Un'esperienza singolare nel paziente HN è il dolore manifesto durante l'infusione della vinorelbina. La vinorelbina, un alcaloide della vinca, dimostra la efficacia in un largo spettro di tumori solidi, tra i quali il tumore testa e collo e, durante la sua infusione, si può assistere ad una recrudescenza severa del dolore, nella sede di malattia (più spesso, intracranica), con effetto reversibile. Tale algia può essere prevenuta con un'adeguata profilassi antalgica: ketorolac e morfina in fase preinfusionale rappresentano infatti una ragionevole profilassi del dolore associato al trattamento.

Modulazione dei trattamenti

A fronte di tossicità mucosali o sistemiche attese o manifeste, è sempre necessario modulare l'aggressività oncologica dei trattamenti sulla scorta del rischio oncologico del singolo paziente, delle chance di guarigione definitiva, della compliance del paziente e della presenza di un adeguato care giver. Solo un'accurata valutazione del paziente, delle sue comorbilità e del suo assetto nutrizionale permette un'adeguata pianificazione del trattamento, che, alla luce di tutti i fattori sopraindicati, deve essere sempre finalizzato al raggiungimento del controllo locale o alla guarigione della malattia, a fronte di limitate o ragionevoli tossicità.

Ad esempio, nel paziente anziano e/o compromesso per PS e comorbilità, potrebbe essere strategica la scelta di effettuare la sola RT, con astensione della CT concomitante, se ciò fosse finalizzato alla massimizzazione dei benefici attesi dal trattamento radiante e al risparmio degli effetti collaterali potenzialmente interferenti con la completa realizzazione della RT.

Sulla scorta dell'esperienza clinica e dell'aderenza alle linee guida, è quindi possibile selezionare i pazienti ed offrire loro trattamenti "personalizzati", attraverso il potenziamento di un approccio di terapia di supporto integrata, poiché solo ottimizzando la terapia antitumorale per il singolo paziente, è possibile amplificare le probabilità di efficacia e minimizzare le tossicità. •

Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
2. Lin A, Jabbari S, Worden FP, et al. Metabolic abnormalities associated with weight loss during chemoradiation of head and neck cancer. Int J Radiot Oncol Bil Phys 2005; 63: 1413-8.
3. Lees J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit. A two years study. Eur J Cancer Care 1997; 6: 45-9.
4. Mantsopoulos K, Zenk J, Konturek PC, Iro H. Local infection after percutaneous endoscopic gastrostomy in ENT tumor patients: evaluation of the influence of the abdominal thickness and other parameteres. Med Sci Monit 2010; 16: CR 116-23.
5. Silas AM, Pearce LF, Lestina LS, et al. Percutaneous radiologic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrostomy: a comparison of indications, complications and outcomes in 370 patients. Eur J Radiol 2005; 56: 84-90.
6. Wilhelm SM, Ortega KA, Stellato TA. Guidelines for identification and management of outpatient percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. Am J Sur 2010; 199: 396-400.
7. Sadasivan A, Faizal B, Kumar M. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tube use in advanced head and neck cancer patients: a comparative study. J Pain Palliat Care Pharmacother 2012; 26: 226-32.
8. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45.
9. van Rooden CJ, Rosendaal FR, Barge RM, et al. Central venous catheter related thrombosis in hematology patients and prediction of risk by screening with Doppler-ultrasound. Br J Haematol 2003; 123: 507-12.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Thu, 25 Apr 2024, 11:05:09

10. Darouich RO. Treatment of infection associated with surgical implants. N Eng J Med 2004; 350: 1422-9.
11. Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarettes smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. N Eng J Med 1993; 328: 159-63.
12. Lee N, Chuang C, Quivey JM, et al. Skin toxicity due to intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck carcinoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002; 53: 630-7.
13. Keil F, Selzer E, Berghold A, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 2013; 49: 352-9.
14. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Cancer 2006; 106: 329-36.
15. Bossi P, Kornek G, Lanzetta, et al. Safety and feasibility of every-other-week maintenance cetuximab after first-line chemotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. Head Neck 2012; doi: 10.1002/hed.23170.
16. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of update individual data. Lancet 2000; 355: 949-55.
17. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck squamous (MACH - NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009; 92: 4-14.
18. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2081-6.
19. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, et al. Beam Path toxicities to non – target structures during intensity - modulated radiation therapy for head and neck cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2008; 72: 747-55.
20. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2: CD001793.